



**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**REGENERAÇÃO DE TECIDOS ORAIS COM BIOMATERIAIS:  
UMA ABORDAGEM DE DECISÃO TERAPÊUTICA**

Trabalho submetido por  
**Ana Teresa Louro**  
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

**outubro de 2020**





**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**REGENERAÇÃO DE TECIDOS ORAIS COM BIOMATERIAIS:  
UMA ABORDAGEM DE DECISÃO TERAPÊUTICA**

Trabalho submetido por  
**Ana Teresa Louro**  
para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

Trabalho orientado por  
**Prof. Doutor José Alexandre Reis**

**outubro de 2020**





## **Agradecimentos**

Ao meu orientador, Prof. Doutor José Alexandre Reis, por toda a confiança que depositou em mim, pela disponibilidade em ajudar sempre que necessário e por todos os ensinamentos e novas ideias que me transmitiu ao longo do curso. O meu muito obrigada. Agradeço também a todos os professores e equipas do Mestrado Integrado em Medicina Dentária e da Licenciatura em Ciências da Saúde do IUEM, por todos os ensinamentos, encorajamento e ajuda ao longo deste percurso.

Aos meus avós paternos, por todo o amor, carinho, força e ensinamentos que sempre me deram, por serem uns exemplos exímios de candura, sapiência e dedicação, por me terem inculcado os melhores valores e transmitido a vontade de ajudar outras pessoas, devolvendo-lhes sempre o sorriso.

Aos meus pais, pela grande paciência, pelo apoio incondicional que sempre me deram na busca de um grande sonho e por todo o amor, carinho e valores que sempre me transmitiram.

Ao meu grande companheiro de vida, pela sua persistência, encorajamento, pelas palavras de conforto nas horas de aperto, pelo seu amor e carinho e por toda a confiança e orgulho que sempre depositou em mim. Não tenho palavras que descrevam tamanha gratidão.

Ao meu irmão pela força e orientação que me deu para seguir este caminho, por todo o amor e carinho e por todo o apoio e horas disponibilizadas para me transmitir alguns conhecimentos para que concluísse esta caminhada de uma forma mais sábia.

Aos meus tios e primos, por todo o amor, alegria, carinho e apoio que me têm dado em todas as fases da minha vida incluindo esta longa caminhada. O meu muito obrigada.

Aos meus amigos, pelas horas de desabafo, pelas minhas ausências, por todo o encorajamento, carinho e amor, um enorme obrigada.

À minha parceira de box, por todos os momentos felizes e por me fazer rir todos os dias, pelos momentos menos bons que sempre me ajudou a ultrapassar, por todos os ensinamentos, pelo ombro amigo, pelo carinho e por estar sempre por perto. Sem ela este percurso não teria sido a mesma coisa.

Muito obrigada a todos por estarem presentes neste grande momento de vitória, pelo apoio e pelo amor incondicional e incontestável.







## **Resumo**

Nos últimos anos observou-se um esforço importante na pesquisa de novos biomateriais capazes de substituir ou apoiar a função dos tecidos danificados ou com perdidos. Este desenvolvimento tem mostrado uma melhoria na qualidade de vida e no aumento da esperança média de vida, sendo estes materiais usados em muitas áreas da medicina e da medicina dentária (Moreno, 2014).

Os biomateriais correspondem a qualquer material não-vivo capaz de interagir com um sistema vivo. Podem ser definidos como substâncias ou combinação de substâncias de origem natural (biológica) ou sintética (aloplástica), sólidos ou líquidos, que não possuem fármacos na sua constituição. O principal uso destes biomateriais é a restauração de funções de tecidos e órgãos do corpo humano. Sendo deste modo, auxiliares no tratamento da regeneração tecidual, e têm demonstrado altos índices de sucesso e conforto para o paciente (Rodella et al., 2011; Roi et al., 2019).

O desenvolvimento de biomateriais tem sido algo expressivo nas últimas décadas, mostrando-se assim, um instrumento terapêutico muito importante na prática clínica em Medicina Dentária, especialmente em cirurgia, periodontologia e implantologia, existindo uma contribuição para a regeneração tecidular, formação óssea e melhorando o pós-operatório (Grassia & Nucci, 2020).

Devido ao processo de perda de tecido ósseo, é necessário ou benéfico em alguns procedimentos clínicos recorrer a técnicas de regeneração (Tatullo et al., 2019).

Neste contexto, este trabalho terá o propósito de poder auxiliar os clínicos na sua decisão terapêutica.

Palavras-chave: Tecido ósseo, Regeneração óssea, Engenharia dos tecidos, Biomateriais



## **Abstract**

In recent years, an important effort has been made in the research of new biomaterials capable of replacing or supporting the function of damaged or lost tissues. This development has shown an improvement in quality of life and in the increase in average life expectancy, being used in many areas of medicine and dental medicine (Moreno, 2014).

Biomaterials correspond to any non-living material capable of interacting with a living system. They can be defined as substances or combination of substances of natural (biological) or synthetic (alloplastic) origin, solids or liquids, which do not have drugs in their constitution. The main use of these biomaterials is the restoration of functions of tissues and organs of the human body. Thus, they are auxiliaries in the treatment of tissue regeneration, and have demonstrated high rates of success and comfort for the patient (Rodella et al., 2011; Roi et al., 2019).

The development of biomaterials has been somewhat expressive in recent decades, thus proving to be a very important therapeutic instrument in clinical practice in Dental Medicine, especially in surgery, periodontology and implantology, and there is a contribution to tissue regeneration, bone formation and improving the postoperative period (Grassia & Nucci, 2020). Due to the process of loss of bone tissue, it is necessary or beneficial in some clinical procedures to resort to regeneration techniques (Tatullo et al., 2019).

In this context, this work will have the purpose of being able to assist clinicians in their therapeutic decision.

**Keywords:** Bone Tissue, Bone Regeneration, Tissue Engineering, Biomaterials



# Índice Geral

I.	Introdução .....	13
II.	Desenvolvimento .....	15
II.1	Tecido ósseo .....	15
II.1.1	Componente Celular .....	16
II.1.2	Funções do Tecido Ósseo.....	17
II.1.3	Formação óssea .....	19
II.1.4	Crescimento do Esqueleto Craniofacial.....	20
II.1.5	Reparação óssea.....	21
II.1.6	Remodelação óssea .....	22
II.1.7	Fatores que aceleram a Reparação/Remodelação/Regeneração óssea .....	26
II.1.8	Doenças que interferem na Remodelação óssea.....	29
II.1.9	Causas de reabsorção óssea.....	30
II.2	Regeneração óssea em Medicina Dentária.....	30
II.2.1	Comunicações oro-antrais.....	31
II.2.2	Elevação de seio maxilar.....	31
II.2.3	Cirurgia periodontal.....	32
II.2.4	Preservação do rebordo alveolar após extração.....	32
II.2.5	Regeneração óssea simultânea à colocação de implantes .....	33
II.2.6	Regeneração de defeitos ósseos provocados pela remoção cirúrgica de dentes impactados .....	33
II.2.7	Regeneração óssea em casos de ressecção tumoral.....	33
II.2.8	Regeneração óssea em fenda alveolar.....	34
II.2.9	Regeneração óssea em fraturas faciais.....	34
II.3	Medicina Regenerativa versus Engenharia de Tecidos.....	34
II.4	Biomateriais.....	36
II.4.1	Estratégias de Regeneração óssea.....	38
II.4.2	Características do Biomaterial ideal .....	38
II.4.3	Biomateriais Existentes.....	45
II.5	Matrizes ou Scaffolds .....	67
II.5.1	Tipos de scaffolds.....	67
II.6	Incorporação de enxerto ósseo .....	70
II.6.1	Forma de incorporação do enxerto no local recetor .....	70
II.6.2	Comparação dos tipos de enxertos .....	71
II.7	Guias para árvore de decisão terapêutica .....	72
II.7.1	Avaliação do paciente e planeamento do tratamento.....	72

II.7.2	Perspetivas dos pacientes sobre o tipo de enxerto .....	73
II.7.3	Qualidade óssea .....	74
II.7.4	Quantidade óssea .....	75
II.7.5	Estabilização do Enxerto.....	76
II.7.6	Situações clínicas.....	76
III.	Conclusão .....	77
IV.	Bibliografia .....	79
V.	Anexos	

## **Índice de Figuras**

Figura 1: Fases do processo de reparação óssea. ....	22
Figura 2: Ilustração das diferentes formas de construção de scaffolds. ....	68





## Índice de Tabelas

Tabela 1: Fatores de Crescimento que aceleram a regeneração óssea e suas características .....	27
Tabela 2: Características dos diversos tipos de biomateriais de regeneração óssea .....	45
Tabela 3: Características dos vários tipos de enxertos de tecido ósseo .....	52
Tabela 4: Vantagens e desvantagens dos vários tipos de Scaffolds .....	69



## **Lista de Abreviaturas**

BCP- Fosfato de cálcio bifásico  
BMP- Proteína morfogénica óssea  
CBCT- Cone beam computer tomography  
FGF- Fator de crescimento de fibroblastos  
HA- Hidroxiapatita  
HLA- Ácido Hialurónico  
IGF- Fator de crescimento semelhante à insulina  
IL- Interleucina  
L-PRF- Plasma rico em fibrina e leucócitos  
M-CSF- Fator estimulante dos macrófagos  
OPG- Osteoprotegina  
PCL- Poli  $\epsilon$  caprolactona  
PDGF- Fator de crescimento derivado de plaquetas  
PGA- Ácido poliglicólico  
PHA- Polihidroxialcanoato  
PLA- Ácido polilático  
PLGA- Ácido polilático-glicólico  
PRP- Plasma rico em plaquetas  
PRF- Plasma rico em fibrina  
PPF- Polifumarato de propileno  
PTFE- Politetrafluoriteno  
PTH- Hormona paratiróide  
RANK- Recetor ativador nuclear K  
RANKL- Recetor ativador nuclear K ligante  
ROG- Regeneração óssea guiada  
TAC- Tomografia axial computadorizada  
TCP- Fosfato tricálcico  
TGF- Fator de crescimento transformador beta  
TNF- Fator de necrose tumoral  
VEGF- Fator de crescimento endotelial vascular  
VIH- Vírus da imunodeficiência humana



## I. Introdução

Os tecidos orais duros e moles desempenham um papel fundamental no desenvolvimento e manutenção das principais funções do corpo humano. Estes tecidos normalmente são fortemente expostos a vários fatores destrutivos externos, como trauma, infecções ou doenças malignas. Assim, a perda ou alteração desses tecidos pode influenciar negativamente a qualidade de vida de um indivíduo (Roi et al., 2019).

O tecido ósseo é um tipo de tecido conjuntivo especial, uma vez que contrariamente aos outros tecidos, é fisiologicamente mineralizado. Este tecido é composto por uma matriz mineralizada e uma matriz não mineralizada (osteóide) e tem na sua constituição quatro principais grupos celulares importantes no metabolismo e manutenção óssea. Os osteoblastos (formação óssea), osteócitos (diferenciação dos osteoblastos), células de revestimento e osteoclastos (reabsorção óssea) (Gasser & Kneissel, 2017). Este tecido é um tecido altamente dinâmico que se encontra em constante remodelação ao longo da vida, o que pressupõe mecanismos de reabsorção e formação óssea, com a intervenção dos osteoblastos, osteoclastos, osteócitos, macrófagos e monócitos (Dimitriou et al., 2011). Esta capacidade de regeneração constante que o tecido ósseo possui, permite que execute melhor as suas funções de proteção, suporte e sustentação. O processo de regeneração óssea centra-se num conceito desenvolvido nos anos 20 como “o mecanismo de diferenciação celular que tem como objetivo final a formação de novo osso, que promove num tecido através do contacto com outro tecido” (Esteves, 2014).

No entanto, apesar deste tecido apresentar excelentes capacidades auto-reparativas e auto-regenerativas, existem situações clínicas em que os processos de reparação e regeneração requerem o uso de substitutos ósseos ou materiais de regeneração óssea (Yahav et al., 2020). Neste contexto, o desenvolvimento de biotecnologias e novos biomateriais é um importante campo de pesquisa e inovação clínica em diversas áreas da Medicina Dentária, especialmente em cirurgia oral (Grassia & Nucci, 2020).

Atualmente, a engenharia de tecidos tem o seu foco na evolução das propriedades, segurança e eficiência do tecido e de materiais de regeneração, o que tem contribuído bastante para a melhoria das estratégias de tratamentos e de novas abordagens terapêuticas para reabilitação oral (Grassia & Nucci, 2020).

Desde os anos 20 que os materiais de regeneração óssea têm demonstrado grande interesse, mostrando benefícios no restabelecimento de função e estética em áreas de perda de tecido ósseo e o seu uso tem sido amplo na Medicina Dentária (Esteves, 2014).

A biotecnologia tem sofrido grande evolução ao longo das últimas décadas. Esta evolução tem sido focada a nível de conhecimentos científicos e na invenção de novos materiais e dispositivos usados nas áreas da saúde e da prestação de serviços. Desta forma ergue-se a Medicina Regenerativa, na qual se insere a Engenharia de Tecidos (Qu et al., 2019; Soares et al., 2010).

Inicialmente, um biomaterial foi definido com “um material não vivo usado como dispositivo médico desenvolvido para interatuar com os sistemas biológicos”, mais tarde foi definido como “um material destinado a contactar com os sistemas biológicos de forma a avaliar, tratar, aumentar ou substituir qualquer função, tecido ou órgão do organismo”. É ainda importante realçar que estes materiais interatuam com os tecidos nos quais são implantados, mantendo a sua estrutura e propriedades, sem levar a alterações no meio fisiológico envolvente (Afonso, 1998). Estes materiais têm como principal objetivo a substituição de tecidos perdidos ou danificados de forma biocompatível, isto que dizer que devem possuir propriedades físicas e biológicas capazes de obter uma resposta positiva do organismo e não induzir reações alérgicas ou inflamatórias. Além disso, devem ainda possuir elevada osteocondutividade e bioatividade (Matassi et al., 2011).

Atualmente o “Gold Standard” dos materiais de regeneração óssea é o enxerto autólogo (proveniente do próprio indivíduo) ou em alternativa o enxerto alógeno (proveniente de indivíduos da mesma espécie). No entanto, estes apresentam algumas desvantagens, falhas ou resultados aquém do esperado e ainda a inabilidade de restaurar a integridade do esqueleto o que pode levar a co-morbilidades associadas, consultas médicas frequentes, diminuição da qualidade de vida e até aumento dos custos médicos (Ansari, 2019). Neste contexto, a bioengenharia dos tecidos foca o seu objetivo em superar tais limitações dos tratamentos convencionais, produzindo tecidos que apresentam tolerância imunológica, o que os possibilita serem implantados sem rejeição pelo organismo. A aplicação dos biomateriais torna-se assim uma alternativa importante aos enxertos ósseos convencionais uma vez que não danificam tecidos saudáveis, não contribuem para o aumento de infeções virais e bacterianas, além de que são amplamente comercializados podendo ser de fácil acesso aos clínicos (Brown & Laurencin, 2019). A escolha de um biomaterial depende da sua biocompatibilidade, biodegradabilidade e a velocidade de degradação bem como de outros fatores importantes para o sucesso da regeneração (Soares et al., 2010).

## II. Desenvolvimento

### II.1 Tecido ósseo

O tecido ósseo é o principal componente do esqueleto humano, considerado um dos tecidos mais resistentes do organismo e possui funções fundamentais para o funcionamento do organismo (Gasser & Kneissel, 2017; Junqueira & Carneiro, 1999); De acordo com as suas características macroscópicas, o osso pode ser classificado em dois tipos: osso compacto (cortical) ou osso esponjoso (trabecular) (Armiento et al., 2020; Brown & Laurencin, 2019).

O osso cortical ou compacto situa-se na parte mais externa e densa do tecido ósseo e encontra-se rodeado pelo periósteo. As suas lâminas são cêntricas e sem interstícios (Armiento et al., 2020), o que proporciona uma elevada resistência ao tecido, cuja função principal é suportar as forças de carga mais elevada (Brown & Laurencin, 2019; Machado, 2019). Por outro lado, o osso trabecular ou esponjoso, situa-se no interior do tecido ósseo e possui trabéculas irregulares que proporcionam menor densidade e um aspeto poroso (Machado, 2019). Embora menos denso e mais poroso, desempenha um papel importante na distribuição de forças e stress para o osso cortical de modo a dissipar essa energia (Gasser & Kneissel, 2017).

Em termos histológicos, trata-se de um tipo de tecido conjuntivo altamente especializado e dinâmico (Hernandez-Gil et al., 2006), isto porque ao contrário da maioria dos outros tecidos, é fisiologicamente mineralizado que se encontra em constante remodelação permitindo a manutenção da sua homeostasia pelas células que o constituem (Gasser & Kneissel, 2017), bem como permite suportar as forças biomecânicas e remover células velhas ou danificadas (Junqueira & Carneiro, 1999).

A matriz óssea tem uma constituição complexa e organizada, sendo composta por uma matriz orgânica (30%), uma matriz inorgânica (60%) e água (10%) (Sousa, 2011).

A matriz orgânica é formada maioritariamente por proteínas colagêneas (essencialmente colágeno tipo I) que proporcionam a dureza à matriz óssea, e proteínas não colagêneas (osteocalcina, fibronectina, osteopontina, osteonectina, sialoproteína óssea II, decorina, biglicano, fatores de crescimento e proteínas morfogénicas ósseas (BMP's), que determinam a qualidade e propriedades mecânicas da matriz óssea atuando como agente de ligação entre a matriz orgânica e a inorgânica (Iaquinta et al., 2019).

A matriz inorgânica é formada principalmente por cristais de hidroxiapatita  $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$ , embora também se encontre fosfato tricálcico, carbonato de cálcio e derivados do fluoreto. A sua forte componente mineral proporciona força de resistência à tensão e também detém importantes funções fisiológicas relacionadas com o armazenamento de iões. Estima-se que os ossos contenham 99% de cálcio, 85% de fósforo e 40 a 60% de sódio e magnésio, dos quais dependem a função de condução nervosa e contração muscular (Gasser & Kneissel, 2017).

### **II.1.1 Componente Celular**

Além da matriz extracelular, que equivale a 90% do tecido ósseo, existem ainda 10% de volume preenchidos por diferentes populações celulares, as quais são responsabilizadas por toda a homeostasia óssea e essenciais aos processos de formação, remodelação e reparação óssea (Brown & Laurencin, 2019; Gasser & Kneissel, 2017).

Dentro desta variada população celular, evidenciam-se os seguintes tipos celulares:

- Osteoblastos: Os osteoblastos são conhecidos como células formadoras de osso (Iaquinta et al., 2019). São células diferenciadas, de baixa mobilidade que se responsabilizam por sintetizar a componente orgânica e posteriormente a sua mineralização (componente inorgânica) (Brown & Laurencin, 2019).

Dispõem-se sempre nas superfícies ósseas, lado a lado, num arranjo similar a um epitélio simples. Quando se encontram em intensa atividade sintética, são cubóides, com citoplasma muito basófilo, no entanto, quando se encontram em atividade sintética diminuída, tornam-se achatadas e com menor basófilia citoplasmática (Junqueira & Carneiro, 1999).

Apoptose, diferenciação em célula de revestimento ou diferenciação em osteócito são as três trajetórias possíveis que este tipo celular pode sofrer após sua atividade biológica concluída, e passam a ser denominados de osteócitos quando aprisionados pela matriz recém-sintetizada (Ansari, 2019), assim como a matriz recém-formada que ainda não se encontra mineralizada, adjacente aos osteoblastos ativos, denomina-se osteóide (Junqueira & Carneiro, 1999).

Na fase adulta, as células ósseas imaturas, chamadas de células osteoprogenitoras, permanecem no perióstio e no endóstio, e têm o potencial de se diferenciar em osteoblastos, se necessário (Moussa & Dym, 2020).



- Osteócitos: Os osteócitos são células achatadas e possuem uma forma de amêndoa. Este tipo celular é fundamental para a manutenção da matriz extracelular do tecido ósseo, uma vez que a sua morte celular gera por consequência a reabsorção da matriz (Junqueira & Carneiro, 1999).  
O volume de osteócitos equivale a cerca de 90% das células do tecido ósseo adulto, e localizam-se no interior da matriz óssea participando nas vias de transporte de nutrientes e metabolitos (Profile, 2018). As suas funções são fundamentais, tais como mecano-recepção, manutenção da homeostasia mineral e sinalização biológica durante a remodelação (Esteves, 2014).
- Células de Revestimento: Caracterizam-se como osteoblastos inativos, que se localizam na superfície do tecido ósseo não sujeito a mecanismos de formação ou reabsorção óssea, e exercem grande importância na diferenciação de precursores osteoblásticos e na regulação da homeostasia mineral (Iaquinta et al., 2019; Silva et al., 2015).
- Osteoclastos: Os osteoclastos são células responsáveis pela reabsorção óssea (Ansari, 2019). Nas zonas de reabsorção óssea, é frequente encontrarem-se porções dilatadas destas células nas depressões da matriz aprofundadas pela ação enzimática, conhecidas por lacunas de Howship. As funções que este tipo celular exerce são a libertação de substâncias ácidas que originam um microambiente onde é dissolvida a componente inorgânica do tecido ósseo e libertar enzimas que degradam as proteínas associadas à componente orgânica da matriz extracelular (Nakamura, 2007), bem como ainda libertar ácido ( $H^+$ ), colagenáse e outras enzimas que atacam a matriz (Junqueira & Carneiro, 1999).

### II.1.2 Funções do Tecido Ósseo

O tecido ósseo possui inúmeras funções de extrema importância no organismo. Sendo as principais, o suporte de tecidos moles, a proteção de órgãos vitais, locomoção, e ainda atua na hematopoiese, tamponamento sanguíneo e como reservatório de minerais e iões importantes, armazenando-os ou libertando-os de forma controlada para manter em equilíbrio a concentração destes iões (Ansari, 2019; Brown & Laurencin, 2019). Estas

aptidões são consequência da arquitetura do osso bem como da sua rigidez, que são amplamente influenciadas pelo seu conteúdo mineral (Wang & Yeung, 2017).

Os ossos longos ocupam-se pela sustentação do corpo, enquanto que os ossos planos e cubóides se responsabilizam pela proteção (Zhu et al., 2019).

#### Funções do Tecido Ósseo:

- Sustentação e proteção – Auxilia no alojamento das partes moles e órgãos internos vitais. É neste tecido que os músculos se inserem, bem como os ligamentos e tendões que são necessários para a locomoção. Este tecido está ainda implicado na proteção do sistema nervoso central e da medula óssea, pois possui uma matriz extracelular mineralizada, que lhe confere a resistência, a dureza e a elasticidade necessárias que lhe permitem suportar as forças de compressão e tração sem sofrer lesão (Batista, 2013).
- Reserva de  $\text{Ca}^{2+}$  e  $\text{PO}_4^{3-}$  – A reserva destes iões é fundamental visto que a concentração dos mesmos é crucial para que as reações fisiológicas do organismo ocorram. A permuta constante entre o cálcio do plasma sanguíneo e os ossos faz com que a concentração deste ião esteja em equilíbrio, uma vez que este é crucial para a contração muscular, transmissão de impulsos nervosos e também para a cascata de coagulação sanguínea (Batista, 2013).

A sua permutabilidade de  $\text{Ca}^{2+}$  bem como a de  $\text{PO}_4^{3-}$ , evita o aumento ou a diminuição das suas concentrações nos líquidos extracelulares ou em outros tecidos evitando situações como diminuição acentuada da mineralização, acumulação excessiva em outros tecidos ou por outro lado, no caso da sua carência, descalcificação da matriz e aumento do risco de fratura (Batista, 2013). O transporte de  $\text{Ca}^{2+}$  pelo tecido ósseo funciona deste modo como tampão homeostático, sendo que o aporte do cálcio poderá variar com a alimentação ou por influência hormonal (Post et al., 2010).

- Hematopoiese – O seu envolvimento na hematopoiese, permite a formação, desenvolvimento e maturação das células sanguíneas na medula óssea (Batista, 2013). Este processo ocorre no tecido ósseo esponjoso, pois este possui renovação óssea rápida e a sua extensa área de superfície faz com que desempenhem um papel marcante no controlo do teor de cálcio a longo prazo (Batista, 2013).

- Locomoção – Em conjunto com o tecido muscular circundante, possibilitam o controlo, orientação e coordenação dos movimentos necessários para a locomoção de um indivíduo (Batista, 2013).
- Tamponamento sanguíneo – Quando existem alterações abruptas no pH sanguíneo, o tecido ósseo tem a capacidade de controlar a libertação ou absorção de iões, e têm ainda a capacidade de armazenar metais pesados retirados do sangue, para à posteriori serem excretados e reduzir o efeito destes sobre outros tecidos (Batista, 2013).

### **II.1.3 Formação óssea**

A formação do tecido ósseo é denominada por osteogénese ou ossificação, que se inicia durante o desenvolvimento fetal e ocorre por dois processos distintos. Assim, o tecido ósseo pode ser formado no interior da membrana conjuntiva através da ossificação intramembranosa, ou através da ossificação endocondral a partir de um molde cartilaginoso que se vai destruindo gradualmente e sendo substituído por tecido ósseo formado com recurso a células do tecido conjuntivo adjacente (Amini et al., 2012). Ambos os tipos de ossificação iniciam-se com a condensação do mesênquima e culminam na formação de osso calcificado (Qin et al., 2016).

Em qualquer um destes dois processos, o tecido que é formado a partir deles é sempre tecido ósseo primário ou imaturo, sendo gradualmente substituído por tecido ósseo secundário também designado de osso lamelar ou maduro (Gasser & Kneissel, 2017). Estes tecidos têm a mesma composição, uma vez que são compostos pelas mesmas células e constituintes, apenas divergindo na distribuição das fibras de colagénio, sendo que no tecido ósseo primário encontram-se dispostas irregularmente, e em oposição, no tecido ósseo encontram-se dispostas de maneira regular (Batista, 2013).

Durante o crescimento ósseo, pode observar-se em simultâneo uma combinação de formação e remoção de tecido ósseo (Armiento et al., 2020).

O processo de ossificação intramembranosa dá origem à formação dos ossos frontal, parietal, occipital, temporal bem como dos ossos maxilares. Este processo tem início no centro de ossificação primária localizado no interior da membrana, e caracteriza-se pela formação de tecido ósseo diretamente a partir da mesenquima (Armiento et al., 2020). O aspeto esponjoso que o osso adquire deve-se à convergência das trabéculas ósseas formadas. Entre as trabéculas ósseas formam-se cavidades onde se inserem células

mesenquimatosas indiferenciadas bem como vasos sanguíneos que originam a medula óssea (Batista, 2013; Junqueira & Carneiro, 1999).

Por outro lado, o processo ossificação endocondral dá origem à formação dos ossos curtos e longos e inicia-se sobre a cartilagem hialina, de forma idêntica ao osso que se irá formar, e caracteriza-se pela formação de tecido ósseo a partir de um molde de tecido cartilágneo (Qin et al., 2016). Na maioria do tecido ósseo, a matriz óssea inicial é removida pelos osteoclastos e irá ser substituída pelo osso lamelar, originando uma matriz bastante organizada que forma essencialmente o osso saudável do indivíduo adulto (Batista, 2013). Após o nascimento, a cartilagem hialina nas epífises continua em fase de crescimento e pode prolongar-se até por volta dos 20 anos de idade, sofrendo à posteriori apenas a sua remodelação (Batista, 2013).

#### **II.1.4 Crescimento do Esqueleto Craniofacial**

O crescimento do esqueleto craniofacial abrange uma série de alterações estruturais nos ossos do crânio e da face, e é gerido por três diferentes fatores: os fatores genéticos, fatores epigenéticos e fatores hormonais (Proffit, 2008).

Nos ossos da base do crânio, mandíbula e maxila, a formação óssea é do tipo intramembranosa, onde o osso cresce por deposição localizada de células osteoprogenitoras (Armiento et al., 2020).

A mandíbula tem o seu centro de crescimento localizado no túber e o septo cartilágneo, o qual tem o papel de orientar o crescimento, realizando-se por um movimento de translação para baixo e para a frente relativamente à base do crânio. O seu crescimento efetua-se de duas formas, sendo que existe remodelação superficial e também aposição do osso nas suturas (Proffit, 2008).

O crescimento ou desenvolvimento ósseo é um processo longo e complexo em que se encontra em constante remodelação e adaptação com as estruturas vizinhas, prevalecendo um tipo de ossificação sobre o outro que pode impor o fim do aumento estrutural. Nos jovens, o crescimento e desenvolvimento do tecido ósseo é mais ativo, uma vez que na fase jovem a taxa de aposição é mais elevada em relação à taxa de reabsorção devido à presença de hormonas estimulantes do crescimento e de estruturas que causam a movimentação do osso. Posteriormente, iniciam-se movimentos de aposição e de reabsorção de uma forma mais consistente, que estimulam a remodelação e o movimento ósseo, levando a estrutura à posição programada geneticamente. Todavia, o movimento

das estruturas vizinhas, forças de tensão ou pressão, traumas e aparelhos ortopédicos podem provocar um deslocamento espacial do osso. Uma vez terminado o crescimento e desenvolvimento das estruturas craniofaciais, ergue-se o aparelho estomatognático, fundamentalmente composto pelos ossos da maxila, mandíbula e ainda por outros elementos. Estes dois ossos do sistema estomatognático têm a capacidade de dar inserção a vários músculos e ligamentos, acomodar variados nervos e vasos sanguíneos, articular as estruturas dentárias quem compõem este sistema e ainda permitir movimentos em diversos sentidos, como a protrusão, lateralidade, translação e retrusão. A combinação destes movimentos dinâmicos básicos possibilita a realização de movimentos mais complexos como a mastigação, deglutição, fonação e abertura (Zagalo et al. 2010).

### **II.1.5 Reparação óssea**

O processo de reparação óssea envolve o restauro do tecido sem reaver por completo o seu formato ou função originais, isto resulta numa perda das suas propriedades fisiológicas (Ansari, 2019), sendo que em situações fisiológicas este processo irá possibilitar o restabelecimento aproximado das características originais do tecido ósseo, em especial, a anatomia e a função (Amini et al., 2012).

Depois de uma lesão, inicia-se um processo regeneração espontânea, composto por 4 fases, a fase de inflamação, de formação de calo mole, de formação de calo duro e de remodelação (Amini et al., 2012).

Inicialmente, há formação de um hematoma na zona da lesão que em seguida origina a angariação de células inflamatórias como é o caso dos macrófagos, neutrófilos, monócitos e linfócitos bem como fibroblastos e células endoteliais (Amini et al., 2012; Ansari, 2019).

Na fase inflamatória, todas estas células vão depositar-se na matriz extracelular originando a formação de tecido de granulação. Durante esta etapa, o hematoma inicia a sua reabsorção sendo substituído por tecido vascular fibroso. Enquanto isto, vão ocorrendo processos de neovascularização, onde vai ser iniciada a formação do calo mole (Ansari, 2019). Em seguida os osteoblastos são recrutados e irão iniciar a deposição de osteóide, também responsáveis pela mineralização. Posteriormente forma-se o calo duro por processos de ossificação com fragmentos de tecido ósseo fixados. Por fim, o processo de remodelação constitui a última etapa deste conjunto de mecanismos, tendo como objetivo restituir a forma, estrutura e função do tecido ósseo, o qual estabelece

propriedades biomecânicas e biológicas análogas às do tecido nativo. Este processo prolonga-se alguns meses após a lesão (Ansari, 2019; Sousa, 2011).

Na ocorrência de fraturas, a reparação inicia-se pela eliminação do coágulo sanguíneo, matriz lesada e células ósseas mortas, este processo inicial é feito através dos macrófagos. Com o objetivo de responder a esta lesão, o periósteo e endósteo contíguos à lesão, proliferam, e dão origem à produção de um tecido abastado em células osteoprogenitoras, formando um colar conjuntivo. Este processo prossegue até à formação de um tecido ósseo imaturo, o calo ósseo, que posteriormente este vai ser substituído por tecido ósseo secundário (Ansari, 2019).

O tecido ósseo desfruta de uma digna capacidade de auto-reparação e de auto-regeneração. No entanto, ainda subsistem situações em que é imprescindível intervir, como por exemplo nos grandes defeitos de perda óssea devido a traumatismos, infeções e ressecções tumorais, sendo que nestes casos, ocorre frequentemente a infiltração de tecido fibroso, o que maleficia e retarda a regeneração (Carvalho, 2015).

A figura em baixo representa ilustradamente e resumidamente as fases de reparação óssea (figura 1).

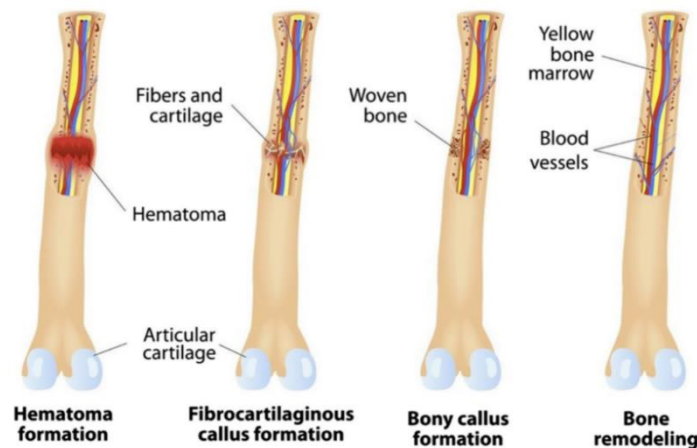


Figura 1: Fases do processo de reparação óssea: 1º Formação do hematoma; 2º Formação do calo mole; 3º Formação do calo duro; 4º Remodelação óssea (Ansari, 2019).

## II.1.6 Remodelação óssea

O tecido ósseo é um tecido dinâmico, encontrando-se em constante remodelação ao longo de toda a vida e de uma forma gradual, mantendo a sua homeostase e as suas propriedades biomecânicas, as quais dependem de um equilíbrio entre a reabsorção e reposição do tecido (Dimitriou et al., 2011). É um processo altamente dinâmico resultante de diversos mecanismos complexos moleculares e celulares que envolvem reabsorção parcial de tecido ósseo já existente e formação de novo tecido ósseo, sendo este processo regulado

por fatores locais e hormonais (Silva et al., 2015), e ocorre localmente em pequenas áreas denominadas de áreas de remodelação (Machado, 2019).

Neste processo ocorrem em conjunto mecanismos de acoplamento eficazes para a manutenção da massa óssea ao longo da vida, conseguida o pela ação conjunta dos osteoblastos com os osteoclastos (Armiento et al., 2020), promovendo a adaptação do tecido ósseo às necessidades fisiológicas do organismo e permitindo a substituição dos tecidos antigos, ocorrendo a eliminação do tecido já existente por ação catabólica dos osteoclastos e a reposição óssea é caracterizada pela formação de tecido novo, realizada pela ação anabólica dos osteoblastos (Ikeda, 2014).

Este processo só é possível devido à atividade fundamental dos osteoblastos e osteoclastos, iniciando-se quando as células que se encontravam em repouso são ativadas, provocando a migração de precursores dos osteoclastos para o local da remodelação e posterior diferenciação. Estes conjuntos de células, criam uma robusta ligação com o osso originando a lacuna de reabsorção. Assim, solubilizam a matriz inorgânica enquanto que as enzimas degradam a matriz orgânica (hidrolases e collagenases libertadas pelos osteoclastos), devido a um processo de acidificação. Depois deste processo de degradação, os pré-osteoblastos e osteócitos irão depositar uma substância que permite a formação de tecido ósseo e em seguida dá-se a ativação dos precursores dos osteoblastos e a diferenciação dos mesmos tornando-se ativos. Posteriormente, dá-se a segregação de uma nova matriz orgânica, sendo que a matriz osteóide irá ser mineralizada por deposição de cálcio e fósforo formando cristais de hidroxapatita (Machado, 2019).

Verifica-se assim o turnover ósseo, ciclo de reabsorção/formação, que ocorre numa percentagem de volume anual no adulto de cerca de 4% em relação ao osso compacto e cerca de 20% no osso esponjoso. Todo este processo tem como objetivo a substituição de osso antigo por osso novo, com o propósito preservar as suas propriedades biomecânicas sem alteração estrutural (Oryan et al., 2014; Sá, 2016).

Existem quatro fases principais no processo de remodelação óssea, sendo elas a ativação, reabsorção, inversão e a formação. Este processo demora cerca de 3 a 6 meses a ser concluído e não serve apenas para substituir tecido morto ao danificado, mas também para dar aos ossos a capacidade de se adaptar às mudanças de carga e responder às alterações nutricionais e metabólicas (Oryan et al., 2014; Sá, 2016).

- Fase de Ativação: é primeira etapa do processo de remodelação e envolve a deteção de um sinal de remodelação inicial de um estímulo físico ou hormonal. Caso existam danos estruturais, o fator de crescimento da insulina-I (IGF-I), o

fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), a hormona paratiroide (PTH) e a interleucina-6 (IL-6) promovem a ativação das células presentes na superfície óssea. Ao mesmo tempo, os danos provocam apoptose dos osteócitos, diminuição dos níveis de TGF- $\beta$  e, consequentemente eliminação dos sinais inibitórios de osteoclastogénese. Assim, o processo de osteoclastogénese começa na medula óssea, e subsequentemente os pré-osteoclastos mononucleares parcialmente diferenciados migram através da corrente sanguínea e ligam-se à matriz óssea. Por outro lado, respondendo ao estímulo osteoclastogénico, os pré-osteoblastos segregam o fator estimulante de macrófagos (M-CSF), que induzem a expressão do ativador-recetor de  $\kappa$ B nuclear (RANK) pelos osteoclastos. O ativador-recetor  $\kappa$ B nuclear de ligação (RANKL)/RANK interage e desencadeia a fusão dos pré-osteoclastos e a sua diferenciação em osteoclastos maduros. Outro sinal de ativação dos osteoblastos poderá ser induzido por hormonas. PTH é um sinal de remodelação endócrina produzido para manter a homeostase de cálcio. Esta hormona é segregada pelas glândulas paratireoideias em resposta aos baixos níveis de cálcio do soro. Quando em contacto com o tecido ósseo, o PTH ativa o recetor PTH (um recetor g-proteína-acoplado, na superfície dos osteoblastos). Esta ligação ativa a proteína quinase, a proteína quinase C e as vias de sinalização intracelular de cálcio nestas células e induz várias respostas transcricionais que produzem/modulam a secreção de moléculas que recrutam precursores osteoclastos, induzem diferenciação e ativação osteoclástica, processos cruciais para a reabsorção óssea (Sá, 2016).

- Fase de reabsorção: Esta fase tem uma duração média de cerca de 30 a 40 dias e consiste na ligação de osteoclastos diferenciados a depressões ou lacunas reabsortivas, conhecidas como lacunas de Howship, presentes na matriz óssea. A fixação de osteoclasto às superfícies ósseas ocorre através de proteínas âncora. Posteriormente, os osteoclastos promovem o processo de desmineralização óssea. Este processo é realizado em duas etapas:
  - A primeira corresponde à acidificação da matriz óssea para dissolver o seu componente mineral.
  - A segunda etapa corresponde à libertação de lisossomas e enzimas não-lisosomais, responsáveis pela degradação do componente orgânico do osso.



Quando a cavidade atinge uma profundidade de cerca de 60  $\mu\text{m}$  da superfície no osso trabecular e cerca de 100  $\mu\text{m}$  em osso cortical, os osteoclastos submetem-se à apoptose. Esta é uma consequência fisiológica necessária para evitar uma reabsorção óssea excessiva (Sá, 2016).

- Fase reversa: A fase de inversão representa a transição da atividade osteoclástica para a atividade osteoblástica e dura aproximadamente 9 dias. Nesta fase, as células mononucleares da linhagem osteoblástica removem o colagénio desmineralizado restante não digerido presente na lacuna de Howship e preparam a superfície óssea para a subsequente formação óssea mediada pelos osteoblastos. Esta fase também é caracterizada pela ativação de fatores que estimulam os precursores do osteoblasto a proliferar, incluindo IGF-2 e TGF- $\beta$  (Sá, 2016).
- Fase de formação: Nesta fase, os osteoblastos diferenciados sintetizam a nova matriz orgânica libertam vesículas que contêm cálcio, fosfato e enzimas que destroem os inibidores da mineralização, como pirofosfato ou proteoglicólicos. O ciclo de remodelação é concluído quando todo o osso reabsorvido é substituído. No final do processo, os osteoblastos podem entrar na apoptose, reverter para o fenótipo de células de revestimento ósseo, ou diferenciar-se em osteócitos dentro da matriz (Sá, 2016).

O metabolismo ósseo não é limitado somente à atividade osteoblástica e osteoclástica, porem ainda engloba o autodomínio de outros fatores, como a disponibilidade de minerais, hormonas sistémicas, fatores de crescimento, vitaminas, citocinas e prostaglandinas. Merecendo um foco especial, os fatores de crescimento, uma vez que estes são relevantes no controlo dos estímulos mecânicos e hormonais, sendo sintetizados, principalmente pelos próprios osteoblastos. Por outro lado, a remodelação óssea abrange etapas ordenadas de acontecimentos em que o osso intacto vai embarcar no processo de remodelação, onde o catabolismo vai ser retomado pelo anabolismo. Este acontecimento vai permitir a reparação dos danos, ocorridos numa determinada área, seja efetuada num único local. (Musatova, 2016).

Este processo é desta forma usado na formação dos ossos faciais e cranianos. Esses processos osteogénicos são eficazes na reparação e restauração do osso após trauma e lesão (Kačarević et al., 2019).

Contudo, caso a dimensão da lesão atinja um tamanho crítico (2,5 a 3 cm), o processo de regeneração requer suporte externo. Isto é, nestes casos o processo regenerativo é incapaz

de reparar o osso sem intervenção externa, sendo muitas vezes necessário recorrer à implantação de um material substituto ósseo (Kačarević et al., 2019).

### **II.1.7 Fatores que aceleram a Reparação/Remodelação/Regeneração óssea**

Existem inúmeros fatores que beneficiam e têm a capacidade de acelerar os processos de reparação e remodelação óssea. Os fatores biológicos incluem os fatores de crescimento que consistem num conjunto de polipéptidos naturais com capacidade de estimular o crescimento, migração, proliferação e diferenciação celular (Musatova, 2016).

Existem variados fatores de crescimento em concentrados de plaquetas, que promovem a angiogénese, aumento da vascularização, proliferação de fibroblastos, síntese de colagénio, produção de matriz extracelular e proliferação de células endoteliais. Torna-se assim crucial a incorporação destes concentrados na prática clínica com o intuito de trazer melhorias para a regeneração dos tecidos biomiméticos. Estes atuam como agentes osteoindutores, provocando o crescimento, recrutamento, diferenciação e maturação de células estaminais primitivas ou células ósseas imaturas para formar tecido ósseo saudável (Maraqa, 2019). Seguidamente apresentarei uma tabela (tabela 1) que descreve sucintamente os mais relevantes.

Tabela 1: Fatores de Crescimento que aceleram a regeneração óssea e suas características (adaptado de (Devescovi, Leonardi, Ciapetti, & Cenni, 2008)).

Fator de Crescimento	Origem Celular	Função Biológica	Ação no Tecido Ósseo
<b>BMP (Proteínas Morfogênicas ósseas)</b>	Células osteoprogenitoras e osteoblastos	Estimulam a migração de células mesenquimais e a diferenciação de osteoblastos e condroblastos	Estimulam a migração de células osteoprogenitoras, quimiotaxia, e homeostasia da glicose e do ferro
<b>FGF (Fator de crescimento fibroblasto)</b>	Fibroblastos, células endoteliais, condrócitos e mastócitos	Angiogénese e proliferação de fibroblastos	Proliferação e diferenciação de osteoblastos; Inibe a apoptose de osteoblastos; Manutenção da massa óssea
<b>PDGF (Fator de crescimento derivados das plaquetas)</b>	Plaquetas e macrófagos	Aumenta a proliferação de células do tecido conjuntivo e macrófagos; Quimiotaxia; Angiogénese	Migração, proliferação e diferenciação de células osteoprogenitoras
<b>TGF-<math>\beta</math> (Fator de crescimento transformador beta)</b>	Plaquetas e macrófagos	Angiogénese; Proliferação de fibroblastos e colagénio tipo I	Proliferação de células mesenquimais indiferenciadas; Diferenciação de condrócitos e osteoblastos
<b>VEGF (Fator de crescimento endotelial vascular)</b>	Osteoblastos e plaquetas	Angiogénese	Conversão de cartilagem em osso; Diferenciação e proliferação dos osteoblastos

### ***II.1.7.1 Outros fatores que aceleram a Reparação/Remodelação óssea***

#### **➤ Técnicas usadas na cirurgia que aceleram a cicatrização**

Além dos fatores biológicos, existe uma panóplia de técnicas utilizadas na Medicina Dentária que aceleram o processo de cicatrização/reparação óssea. Relativamente a essas técnicas podemos referir a aplicação local de plasma rico em plaquetas (PRP) e o plasma rico em fibrina (PRF). Estas técnicas auxiliam na melhoria dos processos de cicatrização, formação óssea e proporciona uma maior vascularização e recrutamento celular. No entanto, as utilizações de fatores de crescimento nas técnicas de regeneração óssea mostram algumas desvantagens como a degradação rápida, necessidade de efetuar uma venopunção ao doente e dissipação após implantação no defeito ósseo (Herford et al., 2017).

#### **➤ Plasma Rico em Plaquetas (PRP)**

O PRP é uma mistura de proteínas plasmáticas preparada através de uma suspensão de plaquetas extraídas da centrifugação do sangue do paciente que possui diversos fatores de crescimento, envolvidos no mecanismo de cicatrização ou reparação, podendo desta forma estimular a proliferação e diferenciação celular, quimiotaxia, angiogénese, e remodelação óssea (Liu et al., 2019). Esta mistura é capaz de reproduzir os mecanismos do processo de regeneração natural dos tecidos e pode acelerar e benfeitorizar a cicatrização bem como promover a regeneração dos tecidos ósseos. Nos últimos anos, o PRP tem tido uma utilização ampla na atividade clínica de Medicina Dentária, sendo usado em procedimentos de elevação do seio maxilar, aumento do rebordo alveolar, reconstrução de defeitos mandibulares, tratamento de defeitos periodontais e tratamento de alvéolos pós extração, e o seu uso pode se combinado com o uso de membranas de colagénio (Paixão, 2019). Todavia, a utilização do PRP traz ainda algumas desvantagens associadas, tais como ser um processo algo demorado e dificuldade em manuseamento (Miron et al., 2017).

### ➤ Plasma Rico em Fibrina e Leucócitos (L-PRF)

O L-PRF é uma matriz de fibrina que possui plaquetas, leucócitos e vários fatores de crescimento, preparada através da centrifugação de sangue do paciente. É biocompatível, e funciona como reservatório de fatores de crescimento que posteriormente atuam diretamente na proliferação e diferenciação de osteoblastos, células endoteliais e condrócitos, tornando-se útil em processos regenerativos (Miron et al., 2017). Pelo fato do L-PRF ser obtido de uma forma isenta de anticoagulantes, torna-se inteiramente um material autólogo (Ehrenfest et al., 2018).

Em relação aos outros plasmas concentrados, o L-PRF apresenta variadas vantagens, como a estimulação da diferenciação de osteoblastos, indução da migração e proliferação celular, elasticidade e flexibilidade, forte estrutura de fibrina, não requer fatores adicionais como trombina bovina ou anticoagulantes extrínsecos, simplicidade da sua preparação e uso, menor custo e tempo de preparação e ainda permite uma liberação lenta e contínua de fatores de crescimento durante um período de 10 dias, em oposição ao PRP, o qual liberta a maioria dos fatores de crescimento no primeiro dia após aplicação (Nanditha et al., 2017).

Na Medicina Dentária, o uso de L-PRF é comum e benéfico em diversas situações clínicas como elevação do seio maxilar, regeneração dos tecidos moles, preservação de alvéolos pós extração, cirurgia periodontal tratamentos de defeitos ósseos de 3 paredes e de lesões de furca, preenchimento de cavidades quísticas, indução da regeneração bem como remodelação do tecido ósseo (Nanditha et al., 2017).

#### II.1.8 Doenças que interferem na Remodelação óssea

Existem algumas doenças que podem interferir na regeneração óssea, no entanto as duas principais são a osteoporose e a Diabetes Mellitus.

Relativamente á osteoporose existem várias substâncias que interferem na homeostasia óssea, assim como a hormona paratiroide, calcitonina, calcitrol, glicocorticoides, andrógenos e estrogénios. Nas mulheres, a menopausa consiste uma fundamental causa de perda óssea e osteoporose devido à diminuição de estrogénios no organismo, pois este mantém a homeostase óssea, inibindo a apoptose dos osteoblastos e dos osteócitos evitando assim uma excessiva reabsorção óssea. Por outro lado, o estrogénio estimula as células ósseas a produzir OPG, que, ao ligar-se ao RANK, inibe a formação de osteoclastos (Ghapanchi et al., 2018).

Esta doença origina a diminuição da massa óssea e degeneração do tecido o que leva a uma fragilidade aumentada com elevado risco de fratura (Compston et al., 2019).

A Diabetes Mellitus é uma doença metabólica crónica que se caracteriza pela presença de níveis de glucose no sangue mais elevados que o normal. Isto deve-se a um défice na produção da insulina ou até mesmo à resistência a esta hormona. Nestes doentes, verifica-se o aumento do risco de fratura do tecido ósseo bem como a diminuição da capacidade de regeneração óssea, uma vez que quando os níveis de glicose não estão controlados, provoca o aumento dos níveis de RANKL, TNF e de inflamação, levando à diminuição do número de osteoblastos e ao aumento de osteoclastos, pelo que irá promover a reabsorção do tecido ósseo (Calcei & Rodeo, 2019).

### **II.1.9 Causas de reabsorção óssea**

Ao longo do decorrer da vida do ser humano, é possível notar-se uma perda gradual ou progressiva de tecido ósseo. Desta maneira, podem advir algumas modificações a nível da homeostasia de certas substâncias circulantes responsáveis pela produção de fatores de crescimento que afetam a regulação normal do tecido (Musatova, 2016).

Com o envelhecimento, as mudanças do organismo tornam-se mais visíveis, sendo que ocorre uma diminuição abrupta dos níveis de calcitonina, hormona do crescimento e de vitamina D3. Devido a estes acontecimentos, surge um distúrbio em algumas funções fisiológicas, tais como a imunossupressão, que por sua vez poderá provocar alterações no metabolismo ósseo (Musatova, 2016).

A reabsorção óssea detém de um vasto panorama etiológico, que tem origem devido ao distúrbio da homeostasia do organismo. É possível diferenciar em dois tipos de etiologia, as causas internas e as externas, ambas têm início devido a distúrbios na homeostasia do organismo. Estas causas podem ser por exemplo: genéticas, fisiológicas, anatómicas ou até mesmo défice de exposição solar, entre muitas outras (Musatova, 2016).

## **II.2 Regeneração óssea em Medicina Dentária**

É de salientar a extrema importância dos materiais de regeneração óssea na medicina dentária, uma vez que a regeneração do tecido ósseo exerce um papel fulcral na área da cirurgia oral e cirurgia maxilo-facial (Wu et al., 2019).

Nas áreas da cirurgia oral e maxilo-facial é comum o uso e aplicação de matérias de regeneração óssea em diversas situações clínicas nomeadamente: elevação de seio

maxilar, cirurgia periodontal, preservação de alvéolo dentário pós-extração, colocação de implantes, em fraturas ou fendas alveolares ou mesmo maxilares, em defeitos ósseos provocados pela remoção cirúrgica de segundos e terceiros molares impactados ou ainda em casos de ressecção tumoral (Wu et al., 2019).

### **II.2.1 Comunicações oro-antrais**

Comunicação oro-antral é uma complicação cirúrgica frequente da exodontia de molares superiores, uma vez que em alguns dentes, o processo alveolar e a parede do seio maxilar apresentam uma espessura reduzida, caracterizando-se pela presença de uma fistula entre o seio maxilar e a cavidade oral. Este tipo de defeito pode ser regenerável por si só, no caso da comunicação ser inferior a 5 mm, e normalmente é nas primeiras 24-48h após esta complicação que se inicia a regeneração do defeito. No entanto, em defeitos superiores a 5 mm, normalmente é necessário recorrer a técnicas cirúrgicas para encerramento desta fistula. As técnicas existentes para o seu tratamento, são a sutura, retalhos gengivais vestibulares ou palatinos, enxertos ósseos autólogos, alógenos, enxertos xenógenos e até enxertos ósseos sintéticos (Visscher et al., 2010).

Os materiais mais usados para encerramento deste defeito são materiais sintéticos como tântalo, alumínio, ouro ou metacrilato. Existem ainda técnicas cirúrgicas alternativas também bastante eficazes, como, alveolectomia interseptal, regeneração tecidual guiada, transplante de terceiro molar para o local da comunicação, aplicação de gel de prolamina e terapia com laser (Visscher et al., 2010).

### **II.2.2 Elevação de seio maxilar**

Quando a quantidade de osso na zona posterior da maxila se encontra reduzida e insuficiente para a colocação de implantes dentários, a elevação do seio maxilar surge como solução. Este procedimento consiste no aumento do tecido ósseo nessa região, sem que sejam provocados danos na mucosa do seio maxilar. Este é executado com recurso a um enxerto autólogo, ou outros substitutos ósseos. Normalmente, é feita uma incisão inicial na mucosa oral na zona da parede anterior do seio, em seguida, abre-se uma janela óssea e separa-se o osso da membrana de Schneider, sendo que a janela se eleva em simultâneo com membrana óssea, gerando assim um espaço para colocar o material de enxerto (Ribben & Thor, 2012). Nesta situação, o material de enxerto mais usado é o osso autólogo, no entanto é benéfico usá-lo em conjunto outros substitutos ósseos, de forma a

obter um maior volume e ainda contribuir com células osteogénicas para um maior sucesso da regeneração (Rickert et al., 2012). Embora esta técnica tenha bastante sucesso, existe outra que consiste apenas na elevação do seio maxilar sem o auxílio de substitutos ósseos e colocação de implantes, sendo que estes ao serem colocados, o espaço que existe entre o implante e a membrana irá ser ocupado com sangue. Esta técnica é mais conservadora e menos traumática para o osso cortical, tem o nome do seu criador, Summers e foi publicada em 1994 (Summers, 1994). O sucesso desta técnica pode ser influenciado pelo potencial osteogénico da membrana de Schneider (Ribem & Thor, 2012).

### **II.2.3 Cirurgia periodontal**

A regeneração tecidual guiada em periodontologia é definida como a regeneração dos tecidos de suporte do dente, incluindo o osso alveolar, o ligamento periodontal e o cimento presentes sobre uma superfície radicular previamente exposta à doença periodontal (Esteves, 2014).

A colocação de uma barreira física (membrana) possibilita isolar a área a regenerar de células com baixo potencial regenerador. O uso de enxertos concomitante com o uso de membranas é indicado em casos de regeneração periodontal menos favorável como o caso de defeitos com poucas paredes ósseas ou defeitos verticais com um ângulo maior que 37° (Esteves, 2014).

### **II.2.4 Preservação do rebordo alveolar após extração**

As peças dentárias são elementos fulcrais para a manutenção do nível do osso alveolar, sendo que o processo de reabsorção óssea toma o seu início quando há perda de uma peça dentária. Esta reabsorção é mais evidente na tábua óssea vestibular (Hansson & Halldin, 2012). Com o intuito de evitar este acontecimento, é possível recorrer a extração dentária atraumática sem retalho, utilização de materiais de regeneração óssea após extração ou ainda a colocação imediata de implante. Neste contexto podemos utilizar blocos de osso, regeneração óssea guiada, divisão ou expansão do alvéolo, osteotomia dos alvéolos ou maxilares ou ainda a combinação destes, onde são usados enxertos autólogos, enxertos alógenos, enxertos xenógenos, materiais aloplásticos ou membranas (Esteves, 2014).

O uso de alguns materiais de regeneração apresenta resultados satisfatórios para a preservação do alvéolo pós exodontia, e poderão ser complementados com a técnica de



ROG. Assim como a colocação de um implante dentário com preenchimento concomitante do alvéolo com substitutos ósseos diminui a reabsorção óssea e ainda reduz a ressecção tecidual (Hansson & Halldin, 2012).

### **II.2.5 Regeneração óssea simultânea à colocação de implantes**

A colocação de implantes dentários é uma alternativa protética para substituição de uma peça dentária perdida. Quando essa perda ocorre muito tempo antes da colocação de um implante, é natural que ocorra perda de tecido ósseo nesse local, o que se torna muitas vezes desfavorável (Milinkovic & Cordaro, 2014).

Uma estrutura e suporte ósseo insuficientes na crista alveolar, devido a quantidade ou qualidade reduzida têm levado a pesquisas extensas na procura de soluções de reabilitação, uma vez que o suporte ósseo em redor de um implante dentário deve ser superior ao seu diâmetro (no mínimo 1mm em todo o seu redor) (Esteves, 2014). Desta forma, é possível utilizar materiais de regeneração, para obter um bom preenchimento ósseo vertical e horizontal, permitir a colocação de um implante no local adequado e permitir um resultado estético satisfatório (Milinkovic & Cordaro, 2014).

No entanto, implantes quando aplicados sobre osso que sofreu técnicas de aumento ósseo podem não apresentar tanta longevidade quanto os que são colocados em osso nativo.

A colocação de implantes dentários também pode ser executada em simultâneo com o preenchimento ósseo e nestes casos, só é aconselhável colocar carga sobre o implante após 3 ou 4 meses da cirurgia de forma a não comprometer o potencial regenerativo do material de preenchimento (Esteves, 2014).

### **II.2.6 Regeneração de defeitos ósseos provocados pela remoção cirúrgica de dentes impactados**

Após a extração de dentes impactados, resulta normalmente (cerca de 43%) um defeito ósseo do dente que lhe precede. Nestes casos, o uso de materiais de regeneração como enxerto autólogo, enxerto alógeno, enxerto xenógeno e materiais sintéticos, é uma alternativa benéfica para preencher esse defeito ósseo (Esteves, 2014).

### **II.2.7 Regeneração óssea em casos de ressecção tumoral**

Uma vez que a face tem um peso social significativo, nos casos de ressecção tumoral maxilo-facial deve-se tentar ir ao encontro das expectativas do paciente, para tentar o

melhor possível a nível estético como funcional, a reconstrução facial e/ou dentária nestas situações deve ser abordada com uma sensibilidade especial (Esteves, 2014).

### **II.2.8 Regeneração óssea em fenda alveolar**

A fenda alveolar por norma é consequência de uma fenda labial ou palatina e caracteriza-se por uma ausência de osso na região alveolar. Nestes doentes, normalmente é indicado o uso de enxerto autólogo ou enxerto alógeno. Outra alternativa, porém, menos favorável é o uso BMP's concomitante com uma membrana reabsorvível. Esta opção é menos favorável visto que pode causar um edema pós-operatório acentuado, que pode conduzir a uma pressão exagerada no local da sutura embora regrida naturalmente e a fragilidade da membrana de colagénio é um fator principalmente em locais em que é necessário um suporte mais pronunciado, podendo existir uma pequena deformação nos tecidos (Miloró et al., 2012).

### **II.2.9 Regeneração óssea em fraturas faciais**

A aplicação clínica de materiais de regeneração óssea nas fraturas faciais (mandibulares ou do terço medio da face) restringe-se a casos de fraturas faciais extensas sendo a sua utilização concomitante a placas de fixação óssea (Esteves, 2014).

## **II.3 Medicina Regenerativa versus Engenharia de Tecidos**

Engenharia tecidual define-se como a reconstrução de tecidos vivos para uso como substitutos de tecidos ou órgãos perdidos ou danificados de organismos vivos. É uma ciência interdisciplinar que se concentra em conhecimentos de diferentes áreas, nomeadamente nas ciências biológicas, medicina, química, física, em interligação com a engenharia (Roi et al., 2019).

Este ramo do conhecimento científico tem vindo a tornar-se emergente e direcionado para sublevar uma forma de melhorar a qualidade de vida de muitas pessoas no mundo, uma vez que se tem mostrado capaz de restaurar, melhorar e manter a função de diversos órgãos e tecidos (Shafiee & Atala, 2017). Esta área estuda e desenvolve estratégias que envolvem biomateriais, células, manipulação genética e moléculas bioativas que possam levar ao objetivo de produzir e regenerar tecidos humanos, quer seja in vitro ou in vivo (Titsinides et al., 2019).

Em contraste com a abordagem clássica de biomateriais, a medicina regenerativa baseia-se na pesquisa da formação e regeneração de tecidos e visa induzir novos tecidos funcionais, em vez de apenas implantar novos materiais substitutos (Salgado et al., 2004). Numa perspectiva biológica, são necessárias células, matriz extracelular, comunicações intercelulares, interações células-matriz e fatores de crescimento (Salgado et al., 2004; Titsinides et al., 2019).

O objetivo da engenharia dos tecidos ósseos é reproduzir a estrutura e função da matriz extracelular do osso natural que pode fornecer um ambiente tridimensional (3D) para promover a adesão, proliferação e diferenciação e ter propriedades físicas adequadas para a reparação óssea (Qu et al., 2019).

Para um resultado bem-sucedido, todos esses componentes de uma única célula têm de estar coordenados de forma espacial e dependente do tempo (Salgado et al., 2004).

No entanto, ainda que a reparação e regeneração sejam processos eficazes, quando os defeitos ósseos são extensos, a aptidão que o tecido possa apresentar para solucionar o defeito ou lesão é algo reduzido. Como tal, nestes casos, torna-se fundamental recorrer ao uso de materiais de preenchimento ósseo, que seja de forma temporária ou definitiva (Qu et al., 2019; Yahav et al., 2020).

A estrutura ideal a transplantar deve ser, biocompatível, bioativo, osteocondutor e osteoindutor. As estruturas ósseas artificiais têm por base os biomateriais e aditivos, como fármacos, fatores de crescimento e células-tronco, e de regra geral têm sido bastante úteis no processo de reparação óssea (Qu et al., 2019; Tanaka et al., 2020).

Têm sido identificadas algumas falhas na utilização das técnicas de engenharia biomédica, e com a finalidade de corrigir essas mesmas falhas surgiu a engenharia dos tecidos. Esta centra-se em retirar benefício da capacidade de regeneração de tecidos e órgãos natural do próprio paciente, evitando deste modo inúmeras falhas das outras técnicas (Ikada, 2006).

As estratégias estabelecidas para a Engenharia dos tecidos concentram-se muitas vezes na combinação de três fatores como elementos chave, estes são os biomateriais, células-tronco e fatores solúveis (Brown & Laurencin, 2019).

Uma estratégia comum da engenharia de tecidos, envolve o fabrico de biomateriais em matrizes (scaffolds) porosas para facilitar o crescimento celular e a eventual reparação ou regeneração do tecido (Brown & Laurencin, 2019).

A engenharia dos tecidos tem vindo a ser reconhecida como opção auspiciosa para tratamento de situações clínicas em que seja necessária a regeneração ou reparação do

tecido ósseo, diminuindo assim a rejeição do material transplantado ou até mesmo resolver problemas decorrentes da carência de dadores para aquisição de transplantes (Batista, 2013).

A nova abordagem para regeneração óssea envolve a implantação de uma nova geração de uma matriz acelular imediatamente após a lesão ou remoção do osso. O desempenho de uma matriz acelular pode ser fundamentalmente melhorado através da incorporação de moléculas bioativas que são libertadas de uma maneira controlada conforme a matriz se degrada e o tecido nativo a substitui. Este tipo de matriz é molecularmente projetada para regeneração e reparação *in situ* com cirurgia minimamente invasiva (Matassi et al., 2011).

Esta abordagem pretende garantir uma rápida cura e projetar uma matriz como um biorreator que imita o tecido ósseo nativo, conduzindo a migração local de células mesenquimais para a matriz, auxiliando e promovendo osteodiferenciação e deposição de matriz extracelular (Matassi et al., 2011). Esta abordagem possui vantagens sendo que as matrizes são “inteligentes”, são muito fáceis de esterilizar, têm uma boa vida útil e têm baixo potencial de infecção ou imunogenicidade. A utilização de biomateriais inteligentes é importante para o desenho de uma hierarquia dimensional micro e nanoescala representativa do osso, a incorporação e libertação controlada de moléculas bioativas e fármacos com viabilidade e ainda para o controlo da bioerosão de modo a corresponder à taxa de síntese do tecido nativo (Matassi et al., 2011). A próxima iteração ou programação na aplicação de engenharia de tecidos está focada na cultura de células *in vitro*, na estrutura ou matriz do biomaterial, com o objetivo deste desenvolver um tecido de substituição que após a sua implantação, funcione exatamente como o tecido do hospedeiro original (Brown & Laurencin, 2019).

## **II.4 Biomateriais**

O tecido ósseo da cavidade oral (maxilofacial) é um local de predileção para o aparecimento de tumores, inflamação, trauma e doenças congénitas. Por norma a perda de osso é consequência de algumas doenças, como por exemplo, destruição de osso periapical devido a periodontite periapical, tumores, mas também da exodontia dentária e consequente atrofia óssea alveolar e remoção de osso durante cirurgias. Esta perda de tecido ósseo afeta gravemente a saúde física e mental dos pacientes (Liu et al., 2019).

Os biomateriais são definidos como qualquer material que tenha a capacidade de interagir com os sistemas biológicos (Jammalamadaka & Tappa, 2018). No entanto, ao longo do tempo, progresso destes materiais e deste conceito levou ao desenvolvimento do conceito de biomimética e de materiais que não substituem apenas os tecidos perdidos e danificados, mas também tenham um papel fundamental no processo de regeneração (Pires et al., 2015).

Os biomateriais promovem a formação óssea ao fornecer uma matriz osteocondutora para as células osteogénicas do hospedeiro produzirem osso através da influência dos fatores osteoindutores do hospedeiro (Matassi et al., 2011).

Um biomaterial regeneração óssea ideal deve obedecer a um critério fundamental, ser biocompatível, isto é, ser substituído pelo osso hospedeiro numa taxa compatível com a formação de osso novo, degradar em componentes não tóxicos e não provocar uma resposta imune crónica (Kačarević et al., 2019).

Podemos agrupar os biomateriais em três gerações:

- 1ª geração- são bioinertes, produzidos com o intuito de substituir o tecido perdido, com uma resposta mínima do recetor, reduzindo assim a resposta imune e a reação ao corpo estranho.
- 2ª geração- são bioativos, e têm capacidade de interagir e permitir uma resposta biológica, devido à ligação do material com a superfície adjacente. São também considerados como materiais biodegradáveis, verificando-se a sua degradação à medida que se forma o novo tecido.
- 3ª geração- possuem capacidade de estimular e obter respostas a nível molecular tendo capacidade bioativa e de biodegradação combinada (Machado, 2019).

Os biomateriais são ainda considerados como matrizes temporárias para o crescimento ósseo e fornecem um ambiente e arquitetura específicos para o desenvolvimento do tecido. Além disso, as matrizes podem ser usados como veículo para a liberação de medicamentos, como antibióticos, quimioterápicos ou fatores de crescimento (Tumedei et al., 2019). Dependendo da aplicação específica pretendida da matriz, seja para suporte estrutural, capacidade de administração de medicamentos ou ambos, certas categorias de materiais podem ser mais ou menos adequadas para a estrutura final (Matassi et al., 2011). Consoante a sua composição química, podem-se classificar em cerâmicas, polímeros, compósitos ou metais (Jammalamadaka & Tappa, 2018).

Alguns desses biomateriais podem ser usados em conjunto com células estaminais mesenquimais e fatores de crescimento para aumentar a osteogénese e as propriedades de

osteoidução do substituto ósseo. Este tipo de procedimento é o mais utilizado, devido ao custo reduzido, não requerem instrumentação extra e ainda por razões regulatórias porque pode ser executado como um procedimento minimamente invasivo (Matassi et al., 2011).

#### **II.4.1 Estratégias de Regeneração óssea**

Atualmente, o “Gold standard” na regeneração óssea de pacientes que possuem o tecido ósseo danificado ou lesado, é a implementação de um enxerto ósseo autólogo ou alógeno. Todavia, existem problemas decorrentes desse tipo de terapêutica. Assim sendo, torna-se necessária a procura por uma estratégia de tratamento eficaz mais sustentável a longo prazo. Com base nisto, a engenharia dos tecidos tem vindo a criar estratégias substitutas aos enxertos convencionais. Deste modo foram estabelecidas como principais estratégias para regeneração de tecidos ósseos: (Ansari, 2019).

- Substitutos sintéticos isolados
- Scaffolds combinados com moléculas ativas
- Nanomedicina para cicatrização de traumas e defeitos ósseos
- Combinação de produtos baseados em células com células de várias fontes
- Substitutos biomiméticos fibrosos e não fibrosos
- Substitutos de impressão de células 3D baseados em biomateriais
- Polímero poroso bioativo / composto inorgânico
- Campo magnético e nano-scaffolds com células-tronco

#### **II.4.2 Características do Biomaterial ideal**

A engenharia dos tecidos tem o intuito de desenvolver biomateriais com determinadas características consideradas ideais, tais como, potencial osteocondutor, osteoindutor e que possuam características biocompatíveis, bio reabsorvíveis com integridade estrutural.

As propriedades osteocondutoras, vão permitir a existência de uma matriz que possibilita o crescimento de tecido ósseo. As propriedades osteoindutoras, possibilitam a existência de fatores que fomentam os processos de reparação e remodelação do tecido ósseo (Kačarević et al., 2019). É ainda de salientar a importância de os biomateriais serem de fácil esterilização, bem como detenham de propriedades mecânicas similares ao tecido ósseo nativo humano. Estes devem ainda fomentar a distribuição de proteínas

morfogénicas ósseas de forma controlada, e ainda possuir uma porosidade adequada e estar disponíveis em diversos formatos de apresentação para que possam de forma eficaz, preencher e restabelecer defeitos ósseos e ligar-se quimicamente ao osso ao seu redor.

Além de todas estas características já referidas, os biomateriais ainda devem ser versáteis, de fácil manipulação, possuir estabilidade imediata após a sua implantação, ser implantado no local danificado de uma forma minimamente invasiva ou o menos traumática possível. Outra característica importante a possuir por um biomaterial é de ter um tempo de reabsorção semelhante ao tempo de regeneração do osso nativo, e ainda deve possibilitar uma boa vascularização após sua implantação (Esteves, 2014).

Para funcionarem adequadamente, os biomateriais devem satisfazer certas propriedades, como propriedades de volume e propriedades de superfície. Da última destacamos: energia, carga, liberação de iões, rugosidade. A interação entre o material e os constituintes biológicos não deve causar quaisquer efeitos deletérios às células, tecidos ou órgãos circundantes e, portanto, o material não deve ser antigénico, citotóxico, carcinogénico, pirogénico (Ansuja et al., 2016). Outras características como porosidade, topografia, propriedades mecânicas, imunogenicidade têm também grande influência na regeneração (Tumedei et al., 2019).

#### **II.4.2.1 *Tamanho das partículas***

O tamanho das partículas deve-se encontrar entre 125  $\mu\text{m}$  e 2mm, sendo que partículas de 500 $\mu\text{m}$  a 1000 $\mu\text{m}$ , promovem uma maior simplicidade de manuseamento. Partículas com tamanho inferior a 125 $\mu\text{m}$  sofrem uma reabsorção mais elevada, sendo assim não são indicadas para regeneração óssea. Porém, nos enxertos xenógenos, a resposta dos tecidos envolventes não é influenciada pelo tamanho das partículas do material (Aiken, 2011).

#### **II.4.2.2 *Tamanho dos poros***

O tamanho dos poros é outra característica importante nos materiais de regeneração. Podemos catalogar o tamanho dos poros em duas categorias, os microporos, quando o seu diâmetro é inferior a 5  $\mu\text{m}$  e os macroporos, quando o seu diâmetro é superior a 100  $\mu\text{m}$ . Ambas as categorias são fulcrais na osteocondutividade. No entanto, tamanho de poros inferior a 100  $\mu\text{m}$  não é indicado uma vez que possibilitam a inibição da infiltração celular

e da neovascularização, bem como podem promover a formação de tecido fibroso. Neste contexto, o tamanho aconselhável dos poros situa-se entre 100-350  $\mu\text{m}$ .

Já os microporos, estes definem a capacidade que o material tem de impregnar os fluidos biológicos, aumentando também a solubilidade iónica (Dorozhkin, 2013).

#### ***II.4.2.3 Porosidade***

A porosidade de um biomaterial é o rácio entre os espaços vazios no material e o volume total de massa (Aiken, 2011).

Um biomaterial deve possuir uma estrutura de poros altamente interconectada e alta porosidade para garantir a penetração celular e a difusão de nutrientes para as células e para a matriz extracelular, bem como ajudar na difusão de resíduos e produtos de degradação da matriz (scaffold) para sair do corpo sem interferir nos tecidos ou órgãos circundantes (Brown & Laurencin, 2019).

Na regeneração óssea, a porosidade de um material é imprescindível para o sucesso da regeneração. Desta forma, quanto maior a porosidade de um material, melhor é a sua interconetividade, vascularização, aporte nutricional e crescimento ósseo. Quando a porosidade é escassa, pode existir inibição de crescimento ósseo ou até necrose (Hannink & Arts, 2011).

#### ***II.4.2.4 Interconectividade***

A interconectividade consiste na comunicação dos poros uns com os outros. Quanto maior esta comunicação, melhor será a proliferação óssea e os resultados a longo prazo serão mais satisfatórios. No entanto, quando se utilizam células osteogénicas em estruturas com uma boa interconectividade, estas demoram mais tempo a exercer a função, uma vez que a produção de novo osso terá de ser em maior quantidade para preencher os espaços criados pela interconectividade. Quanto maior a conectividade dos poros, maior o aporte de nutrientes e oxigénio (Hannink & Arts, 2011).

O material de enxerto “Gold standard”, o osso autólogo apresenta uma interconectividade porosa de cerca de 55-70% (Petrochenko & Narayan, 2010).



#### ***II.4.2.5 Propriedades biomecânicas***

A resistência compressiva de um determinado objeto significa a resistência do mesmo a uma força que lhe é aplicada. A resistência compressiva de um material de substituição óssea deve ser semelhante à do osso. Se for maior provoca stress, o que aumenta a incidência de reabsorção e fraturas. Se for menor provoca fraturas e diminui a estabilidade biomecânica do próprio material de enxerto (Hannink & Arts, 2011). A resistência elástica de um determinado material é definida como sendo a rigidez do material quando sobre ele é aplicada uma força. É determinada como sendo o rácio entre a tensão aplicada e a deformação elástica do objeto (Dorozhkin, 2013). A resistência à tração é a força que tende a alongar ou esticar um determinado material. A tensão de cisalhamento é uma tensão que resulta da ação de duas forças que são aplicadas num determinado material, paralelas mas em sentidos opostos (Esteves, 2014). O fosfato de cálcio tem propriedades biomecânicas reduzidas uma vez que é quebradiço. A hidroxiapatita tem propriedades ainda mais reduzidas. A porosidade de um material afeta as suas propriedades biomecânicas e quanto maior a porosidade, menor o poder mecânico. Por exemplo, nas cerâmicas, que têm um grau de degradação elevado, a porosidade não deve ser superior a 90% (Hannink & Arts, 2011). A força de fratura significa a capacidade de um material resistir a uma fratura quando já apresenta uma fissura. (Dorozhkin, 2013).

#### ***II.4.2.6 Bioatividade, osteocondução, osteoindução e osteogenecidade***

Bioatividade é a capacidade de um material aderir convenientemente ao tecido ósseo, existindo a ligação e diferenciação de células osteogénicas na superfície do material. Esta característica é influenciada por fatores físicos, como a porosidade e a rugosidade da superfície e por fatores químicos, como a estrutura molecular e a fase cristalina (Dorozhkin, 2013; Kačarević et al., 2019).

A osteocondução refere-se à capacidade de uma estrutura implantada tem de promover a fixação de células osteoblásticas na superfície e no interior da sua estrutura, e ainda de promover a migração e a proliferação de osteoblastos (Brown & Laurencin, 2019).

A osteoindução é caracterizada pela capacidade de uma estrutura implantada promover a diferenciação de células-tronco mesenquimais numa linhagem osteoblástica, originando a formação de tecido mineralizado. Esta capacidade também pode ser referida como, a capacidade de promover a progressão do fenótipo de um osteoblasto de um osteoblasto

inicial para um osteoblasto maduro seguido por diferenciação para um osteócito (Brown & Laurencin, 2019).

Por outro lado, a osteogenicidade refere-se à capacidade de uma estrutura implantada de promover a formação de novo tecido ósseo, que ocorreria na ausência de invasão da célula hospedeira. Para que a estrutura seja osteogénica, as células necessitam de ser semeadas na estrutura antes da sua implantação no paciente (Brown & Laurencin, 2019).

Independentemente destas características, também há materiais que conseguem ser osteoindutores, combinando BMP's com células osteoprogenitoras e proteínas bioativas ou péptidos. Os fatores que influenciam negativamente a capacidade de incorporação do biomaterial são alguns aspetos sistémicos do doente caso este apresente doenças como a diabetes ou a osteoporose (Hannink & Arts, 2011).

#### ***II.4.2.7 Difusão de oxigénio e permeabilidade***

As células necessitam de oxigénio para se manterem e duplicarem. Quando a quantidade de oxigénio não é suficiente, há uma redução na proliferação celular, o que conduz a uma redução drástica a nível da angiogénese. Para além de tudo isto, as células têm a necessidade de transporte de nutrientes e de proteínas resultantes do seu metabolismo, motivo pelo qual necessitam que tanto o tamanho dos poros como a porosidade sejam adequados (Petrochenko & Narayan, 2010). Também é devido a esta movimentação de fluídos que se movimentam as células osteogénicas e osteoindutoras, que favorecem o crescimento ósseo (Esteves, 2014).

A permeabilidade de um material não influencia a movimentação de fluidos dentro do mesmo, e à medida que a permeabilidade vai aumentando, a força de cisalhamento diminui, resultando assim numa proporção inversa entre estas propriedades (Esteves, 2014).

#### ***II.4.2.8 Topografia e rugosidade***

A superfície do material de regeneração desempenha um papel fundamental na integração com os tecidos envolventes, mas há que ter em atenção as características das células do local. Informações como os poros, as fibras e as pontes são essenciais a nível da orientação e migração celular (Petrochenko & Narayan, 2010). A topografia do material que está em contacto com as células é determinante no crescimento e diferenciação celular. A rugosidade pode ser dividida em macro rugosidade (100 µm), micro rugosidade

(100 nm-100  $\mu$ m) e nano-rugosidade (<100 nm). A grande diferença entre a macro rugosidade e as mais pequenas é o facto de na primeira existir uma maior adesão celular, sem predileção por um ou outro tipo celular, ao contrário da micro rugosidade, onde existe seleção das células que vão aderir a essa superfície. É de salientar a importância da rugosidade, uma vez que está provado cientificamente que as células osteoblásticas que aderem a superfícies micro rugosas apresentam diferenciação celular, ao passo que as que são aderidas a superfícies lisas não. Quanto às superfícies nano-rugosas, há características particulares que as favorecem, como a adesão osteoblástica seguida de proliferação e diferenciação. Claramente é uma vantagem relativamente às restantes uma vez que se assemelha às dimensões da matriz extracelular. Apresenta também como vantagem o facto de “selecionar” dois tipos de proteínas, a fibronectina e a vitronectina. Esta última apresenta uma conformação espacial propícia à adesão seletiva de células osteoblásticas em detrimento de outras que competem pelos mesmos recetores. Desta forma, a integração do material é acelerada, uma vez que elimina focos de tecido fibroso (Esteves, 2014). A rugosidade da nano-estrutura combinada com microestruturas tem um efeito sinérgico na colonização por células. A rugosidade de um material aumenta a adesão, proliferação e ancoragem de células. A modificação da sua superfície de um material de regeneração constitui um benefício conhecendo-se a extrema importância em conceber uma superfície que maximize todo o poder de integração na superfície recetora (Petrochenko & Narayan, 2010).

#### ***II.4.2.9 Biodegradação e bio reabsorção***

A biodegradação do material de regeneração óssea implantado no local deve-se à ação de moléculas locais. Quando o material de regeneração é implantado, ocorre a adesão de biomoléculas, ao mesmo tempo que os fluídos biológicos se vão “acomodando” ao novo material, alterando a sua composição. Após esta fase, as proteínas aderidas vão começando a degradar o material. Este processo pode ser também complementado pela dissolução físico-química do material, que é afetada por fatores como a temperatura, a solubilidade, a própria movimentação dos fluídos biológicos, a acidez do meio ou a área de superfície relativamente ao volume do próprio material. A bioreabsorção, por sua vez, também é exercida sobre o material mas desta vez por elementos celulares, como os osteoclastos e os macrófagos (Dorozhkin, 2013). De um modo geral, degradação e bioreabsorção do material ocorre em cerca de dois meses, período em que o material de regeneração óssea é substituído por osso do indivíduo (Esteves, 2014).

Relativamente à necessidade de o material ser degradável, esta é dada pelo fato do osso estar em constante remodelação, e assim, se o material implantado não for degradável, impediria o processo natural de remodelação do tecido ósseo e aumentaria o tempo necessário para que um tecido retome a sua função natural (Brown & Laurencin, 2019).

#### ***II.4.2.10 Biocompatibilidade***

A biocompatibilidade define-se como a propriedade de um material realizar uma função específica, quando introduzido num organismo vivo, sem interferir no funcionamento de um órgão e sem exercer ação tóxica (Kačarević et al., 2019).

Após realizar as funções, o material deve ser biodegradado e os produtos da sua biodegradação devem ser totalmente eliminados e os tecidos naturais devem ser regenerados no local onde foi implantado. Os riscos biológicos potenciais podem incluir efeitos de curto prazo, efeitos tóxicos específicos e efeitos de longo prazo. (Ansuja et al., 2016).

#### ***II.4.2.11 Resposta ou aceitação imune***

A reação imune começará com uma resposta aguda à lesão seguida pelo reconhecimento inato dos materiais estranhos e uma resposta imune crónica que envolve o reconhecimento específico dos antígenos como células transplantadas pela resposta imune adaptativa (Ansuja et al., 2016).

### II.4.3 Biomateriais Existentes

A seguinte tabela (tabela 2) apresenta sucintamente as características dos vários tipos de materiais de regeneração óssea.

Tabela 2: Características dos diversos tipos de biomateriais de regeneração óssea

Material	Origem	Características
Colagénio	Natural	Baixo potencial imunológico, quimiostático e bom substrato para adesão celular Scaffolds com baixas propriedades mecânicas
Fibrina	Natural	Promove migração celular e vascularização
Quitossano	Natural	Hemostático e promove osteocondução e cura das lesões
Alginato		Biocompatível, não tóxico e biodegradável Não induz resposta imune Contribui para a angiogénese e proliferação e diferenciação celular Scaffolds com bom potencial
Ácido hialurónico	Natural	Mínima imunogenicidade Quimiostático quando combinado com agentes apropriados Scaffolds com baixas propriedades mecânicas
Amido	Natural	Comportamento termoplástico, bom substrato para adesão celular, não citotóxico e biocompatível Ligação ao osso quando reforçado com hidroxiapatita Scaffolds com boas propriedades mecânicas
Seda	Natural	Degradação lenta Scaffolds com boas propriedades
Poli (hidroxibutirato)	Natural	Substrato adequado para crescimento ósseo, mas possui uso limitado devido à sua natureza quebradiça
Poli ( $\alpha$ -hidroxiácidos)	Sintética	Poliésteres alifáticos extensivamente estudados, degradados por hidrólise, podem apresentar problemas relativamente à biocompatibilidade e citotoxicidade na área circundante ao local da implantação
Poli ( $\epsilon$ -caprolactona)	Sintética	Poliéster alifático Degradado por hidrólise ou erosão Baixa versatilidade química Problemas com a resistência mecânica a cargas
Poli (propileno fumaratos)	Sintética	Poliésteres insaturados alternados de propilenoglicol e ácidos fumáricos Resultados biológicos satisfatórios
Poli (fosfazenos)	Sintética	Degradação através de hidrólise

<b>Poli (anidridos)</b>	Sintética	Principalmente desenvolvido para distribuição de fármacos, é biocompatível e suporta regeneração óssea endosteal e cortical
<b>Sulfato de cálcio</b>	Sintética	Biodegradável e osteocondutor Elevada taxa de reabsorção e fraca força interna, só pode ser utilizado em defeitos de pequenas dimensões com fixação interna rígida Fácil preparação e baixo custo
<b>Trifosfato de cálcio</b>	Sintética	Boa taxa de degradação e absorção Converte-se em hidroxiapatita após sua implantação Ideal para preencher defeitos ósseos causados por trauma e tumores benignos, mas não como um substituto do enxerto ósseo
<b>Fosfato de cálcio bifásico</b>	Sintética	Mistura de hidroxiapatita e fosfato tricálcico Osteocondutividade, porosidade que permite a difusão de sangue e nutrientes do tecido circundante Baixo custo, elevada capacidade regenerativa e uma superfície que promove a adesão celular
<b>Hidroxiapatita</b>	Sintética	Excelentes propriedades osteocondutoras e osteoregenerativas Quebradiça Permite a adesão, proliferação, e diferenciação de células osteoprogenitoras
<b>Biovidro</b>	Sintética	Material bioativo Taxa de reabsorção rápida nas duas primeiras semanas após implantação, permitindo um crescimento interno neo-vascular após a deposição de novo tecido ósseo. Baixa resposta inflamatória Propriedades mecânicas discutíveis (frágil)
<b>Compósitos</b>	Sintética	Combinação de biomateriais Biocompatibilidade elevada, dureza mecânica, resistência mecânica, tenacidade, bioatividade, biodegradabilidade e biocompatibilidade
<b>Metais</b>	Sintética	Biocompatíveis e altamente resistentes à corrosão, longa duração Não são biodegradáveis, e possuem um módulo de elasticidade idêntico ao do osso trabecular não origina facilmente uma forte interface com o tecido circundante devido ao seu caráter bioinerte que produz um óxido protetor de superfície Scaffolds usadas para revestir a superfície de implantes dentários (ou protéticos), de maneira a promover o crescimento de tecido ósseo e ainda dar estabilidade aos implantes

### ***II.4.3.1 Enxertos de tecido ósseo***

#### **II.4.3.1.1 Enxerto de tecido ósseo autógeno:**

O enxerto autógeno é caracterizado por uma fração ou fragmento de tecido ósseo recolhido do próprio paciente para que posteriormente possa ser colocado no local a reparar ou regenerar (Brown & Laurencin, 2019; Liu et al., 2019). Este, normalmente é recolhido da crista ilíaca, no entanto existem outros locais que podem ser dadores deste tecido ósseo (Amini et al., 2012).

Este tipo de enxerto obedece aos quatro elementos do paradigma da engenharia de tecido ósseo, principalmente porque consistem em tecido ósseo nativo transportado de uma região do corpo do paciente para outra região. Sendo desta forma considerado o “Gold standard” no paradigma da engenharia dos tecidos (Brown & Laurencin, 2019; Wu et al., 2019).

Este tipo de enxertos possuem a vantagem de abarcarem uma resistência algo significativa a infeções, o que os torna excelentes no que diz respeito a capacidades de cicatrização de feridas, no entanto possuem algumas desvantagens como é o caso da morbilidade da zona dadora indicada por necrose e infeção no local da colheita, que pode causar ao paciente dor, mais elevada no local dador do que no local recetor, bem como são limitados relativamente à sua disponibilidade e quantidade (Wu et al., 2019).

O enxerto autógeno pode ser feito com osso cortical, trabecular ou até mesmo uma junção dos dois, sendo que os enxertos de tecido ósseo trabecular possuem maior capacidade de revascularização, capacidade transmitida pela sua arquitetura. Podemos assim referir, que os enxertos de tecido ósseo cortical tendem para uma maior reabsorção antes de se verificar a formação do novo tecido ósseo, no entanto inicialmente são mais resistentes, mas acabam por enfraquecer ao longo do tempo, podendo até verificar-se alguma perda de dimensão. Após a formação óssea, recuperam novamente a sua resistência (Machado, 2019).

Contrariamente aos enxertos de tecido cortical, os de tecido trabecular, apresentam maior fragilidade inicialmente, no entanto, através do stress fisiológico a que está submetido, este adquire uma maior estabilidade dimensional e estrutural (Machado, 2019). Segundo alguns estudos a recolha de enxerto ósseo da crista ilíaca foi associada a uma taxa de complicações de 8,5% a 20% (Moussa & Dym, 2020; Qu et al., 2019).

A colheita intra-oral de tecido ósseo possui vantagens sobre as a colheita extra-oral, como a facilidade de acesso cirúrgico, relativa proximidade entre o local doador e recetor,

ausência de cicatrizes permanentes na pele e mínima morbidade pós-operatória. Além disso, a ossificação intramembranosa da maxila e mandíbula desempenha um papel importante na sua taxa de absorção, que é menor em comparação com os ossos da ossificação endocondral, bem como uma melhor integração, pois contêm maior concentração de fatores de crescimento e potencial angiogénico (Titsinides et al., 2019).

#### **II.4.3.1.2 Enxerto de tecido ósseo alógeno:**

Além de histocompatíveis, estão disponíveis em várias formas, incluindo matrizes ósseas desmineralizadas, fragmentos esponjosos, enxertos cortico-esponjosos e corticais e segmentos osteocondrais, que são escolhidos dependendo dos requisitos do local hospedeiro (Haugen et al., 2019). Os principais tipos desses materiais são o osso fresco congelado (-800 C) para evitar degradação por enzimas, sem mais irradiação, liofilização ou processo de desmineralização. É acelular, possuindo as maiores propriedades osteoindutivas e osteocondutoras devido à presença de BMP's. Atualmente já não são muito usados devido à transmissão de doenças e alta resposta imunológica. O osso liofilizado, submetido a desidratação e congelamento sem desmineralização, leva à diminuição da antigenicidade e possui apenas potencial osteocondutor e ainda o osso desidratado liofilizado desmineralizado que além da desidratação, a parte inorgânica do osso é eliminada, deixando apenas a parte orgânica que contém BMP's (Titsinides et al., 2019).

Este enxerto é obtido através de fragmentos de tecido ósseo de indivíduos da mesma espécie, normalmente de cadáveres que são primeiramente congelados, irradiados e liofilizados (Titsinides et al., 2019). Estes procedimentos executam-se com o objetivo de diminuir a probabilidade de transmissão de doenças ao paciente que irá receber o enxerto (Haugen et al., 2019). Desta forma, este tipo de enxerto não promove morbilidade das zonas dadoras, todavia, apresentam ainda algumas desvantagens, como o caso de poderem gerar respostas imunes, o que requer o uso de fármacos imunossuppressores para prevenir que o enxerto seja rejeitado pelo paciente (Brown & Laurencin, 2019).

Os enxertos alógenos, em comparação com os autógenos apresentam menor capacidade de osteocondução, osteoindução e não são de todo osteogénicos, uma vez que sofrem os processos de congelação, irradiação e liofilização o que os faz possuírem uma carência significativa de células (Amini et al., 2012). Além disto ainda podem apresentar menos integridade mecânica que os autógenos (Haugen et al., 2019).



As complicações decorrentes da utilização destes dois tipos de enxertos tem originado uma grande procura por materiais substitutos para enxerto de tecido ósseo (Brown & Laurencin, 2019).

#### **II.4.3.1.3 Enxerto de tecido ósseo xenógeno:**

Os enxertos xenógenos envolvem o transplante de tecido ósseo de espécies diferentes que não a espécie humana (Haugen et al., 2019). Normalmente este tipo de enxerto é de origem bovina, porcina, equina ou de algas o que faz com que as diferenças antigénicas sejam mais proeminentes (Smiler & Soltan, 2006).

Este tipo de enxerto ainda possui uma vasta panóplia de desafios biológicos, nomeadamente no que diz respeito ao risco de resposta imune do tecido hospedeiro, carência de células viáveis bem como diminuta propriedade osteoindutiva (Haugen et al., 2019).

Estes materiais, podem ser usados sob a forma de grânulos ósseos, enxertos ósseos mineralizados ou na forma de matriz óssea desmineralizada. Uma vantagem distintiva desse enxerto ósseo é que ele tem uma disponibilidade abundante e o custo do material é muito inferior ao do osso alógeno (Moussa & Dym, 2020).

A literatura existente, tem vindo a mostrar que de forma a conseguir uma regeneração óssea robusta recorrendo a este tipo de enxerto, é necessário integrar moléculas de sinalização conjunta, como as BMP's ou mesmo plasma rico em plaquetas. Além disso, os enxertos xenógenos têm propriedades de manipulação complicadas, deste modo é imposto o uso de membranas para garantir a estabilidade do enxerto no local recetor (Moussa & Dym, 2020).

De forma a preparar os enxertos xenógenos, é realizado um processo de remoção de todos os constituintes orgânicos do material, restando apenas os constituintes minerais (Moussa & Dym, 2020).

Tipos de xenoenxerto de acordo com a origem:

- Bovina: foram os primeiros xenoenxertos aplicados em pacientes, estando comercialmente disponíveis em uma ampla gama de produtos e são considerados um dos materiais mais documentados desta categoria. São caracterizados por propriedades osteocondutoras, sendo desproteinizados e liofilizados, não causando resposta imune. No entanto, os grânulos desses materiais são considerados sujeitos a uma absorção pobre ou lenta, circundados por tecido ósseo neoplásico, em vez de entrar no processo normal de remodelação óssea. O

processamento em altas temperaturas para evitar reações imunológicas, alergias e doenças infecciosas, como a encefalopatia espongiforme, é considerado responsável pela modificação da estrutura da hidroxiapatita, o que leva a redução do potencial de absorção (Titsinides et al., 2019).

- Porcina: foram recentemente desenvolvidos, são considerados semelhantes em relação à estrutura e formação em relação ao osso humano, devido às semelhanças dos genomas humano e suíno. Eles exibem características osteocondutivas e um baixo risco de transmissão de doenças. No entanto, têm uma capacidade de absorção reduzida desses materiais ao longo do tempo e o fraco desenvolvimento de neovascularização. De acordo com outros, o osso porcino é considerado igualmente eficaz com implantes ósseos derivados de bovinos. Procedimentos de elevação do seio maxilar com enxertos ósseos porcinos também foram realizados, exibindo capacidades de aumento e uma alta percentagem de reabsorção 6 meses após a cirurgia (Titsinides et al., 2019).
- Equina: estes têm sido descritos como tendo a capacidade de induzir diferenciação osteoblástica e angiogênese enquanto são absorvidos pelos osteoclastos. Além disso, a presença de osso neoplásico associado a efeitos de remodelação foi observada ao redor do material do enxerto 6 meses após a cirurgia, sendo descrita em casos de elevação do seio maxilar com sucesso (Titsinides et al., 2019).
- Vegetal (algas): são derivados de ossos de algas e carecem de resposta antigénica e inflamatória do hospedeiro. Este biomaterial foi combinado com fatores de crescimento como BMP's e TGF. Este apresenta bons resultados de aumento do seio maxilar através do aumento do osso esponjoso em torno das partículas de biomaterial. É reabsorvível, gradualmente substituído por osso neoformado (Titsinides et al., 2019).
- Corais: Os corais madrepóricos, incluindo as espécies Porites, Acropora, Lobophyllia, Goniopora, Polyphillia e Pocillo-pora, têm semelhanças notáveis com o osso esponjoso. Os enxertos ósseos de coral também têm sido aplicados em defeitos mandibulares, apresentando propriedades osteocondutoras e funcionando como transportadores de fatores de crescimento, melhorando a formação óssea. Eles exibem força mecânica inicial fraca, eficácia relacionada ao suprimento de sangue da cidade recetora e taxa de reabsorção rápida. Vários estudos relataram a capacidade de implementar este material na reconstrução dento-alveolar com resultados encorajadores (Titsinides et al., 2019).

#### **II.4.3.1.4 Enxerto de tecido ósseo aloplástico:**

A falta de suporte estrutural, propriedades de manuseio e contração dos tecidos durante a cicatrização têm mostrado obstáculos na obtenção dos resultados esperados quando se realiza um enxerto de tecido ósseo. Neste contexto, foram desenvolvidos os materiais aloplásticos com o intuito de promover uma melhoria nas propriedades de manuseio e uso especializado (Moussa & Dym, 2020).

Os enxertos aloplásticos podem ser classificados relativamente à sua origem, sintética ou natural, relativamente à sua composição química, podem ser classificados como metálicos, cerâmicos, compósitos ou polímeros, já quanto à sua forma, estes podem ser classificados como lâminas, blocos sólidos, esponjas porosas e hidrogéis. Por outro lado, podem ser classificados como cristalinos ou amorfos consoante a sua fase (Prince et al., 2019). Estes são materiais inertes, apenas com capacidade osteocondutora, no entanto existem algumas exceções onde poderão possuir capacidade osteoindutora (Prince et al., 2019).

Os materiais aloplásticos têm vindo a ganhar ênfase enquanto materiais de regeneração, pois têm a capacidade de reduzir/contrariar as complicações e desvantagens causadas pelos outros tipos de enxerto, como é o caso do risco de contaminação/transmissão de doenças e também como o caso do risco de lesão de tecidos saudáveis, e ainda são comercializados de forma ampla o que lhes dá acesso ilimitado, bem como pelo fato de serem de fácil utilização, reduzem a morbilidade do hospedeiro, diminuem o tempo cirúrgico e ainda pelo fato de estarem disponíveis no mercado sob a forma de diversos tamanhos e formas (Tumedei et al., 2019).

Entre muitas vantagens, destaca-se o fato de estes não possuírem antigenicidade, o que faz com que não exista risco de transmissão de doenças e ainda exista um menor risco de rejeição do enxerto pelo indivíduo recetor. Contudo, podem desencadear inúmeras reações no organismo, como por exemplo reações inflamatórias que elucidam para um processo de rejeição uma vez que esta resposta inflamatória é praticamente imediata. Esta rejeição pode ser mais retardativa em outras situações, encapsulamento do enxerto com formação de tecido fibroso, um incompleto encapsulamento com recorrentes reações celulares, reabsorção lenta e ainda incorporação do enxerto. Os materiais aloplásticos podem ser reabsorvíveis ou não reabsorvíveis, e devem ser combinados com outros produtos para se tornarem mais fáceis de manusear e ainda podem ser combinados com

proteínas bioativas (capazes de se ligar ao osso adjacente e possibilitar a formação de tecido ósseo) de forma a permitir a capacidade osteoindutiva (Machado, 2019).

Atualmente, considera-se o ideal usar materiais aloplásticos em conjunto com um enxerto autógeno ou alógeno, pois as suas propriedades mecânicas tornam-se ideais para manuseamento e a sua previsibilidade aumenta. Enquanto que se for usado sozinho, a sua previsibilidade é algo dúbia (Moussa & Dym, 2020).

A tabela seguinte (tabela 3), apresenta sucintamente as características dos enxertos de tecido ósseo.

Tabela 3: Características dos vários tipos de enxertos de tecido ósseo (adaptado de: (Haugen et al., 2019)).

Características	Autoenxerto	Aloenxerto	Xenoenxerto	Aloplástico
<b>Origem</b>	Próprio Paciente	Outros indivíduos da mesma espécie	Seres de espécies diferentes	Sintético
<b>Propriedades</b>	Osteocondutor Osteoindutor Osteogénico	Osteocondutor Mínima osteoindução	Osteocondutor Mínima osteoindução	Osteocondutor Osteoindução
<b>Reações Imunológicas</b>	Ausência de reações imunes; Não transmite doenças	Pode causar reações imunes, sensibilidade imunológica; Risco de Transmissão de doenças	Pode induzir reações imunes; Risco de transmissão de doenças e contaminações	Ausência de antigenicidade; Não transmite doenças; Menor risco de rejeição
<b>Vantagens</b>	Rápida incorporação; Sem transmissão de doenças	Biocompatível; Maior quantidade disponível; Menor morbilidade; Menor tempo cirúrgico	Biocompatível; Lenta reabsorção; Menor morbilidade	Menor morbilidade; Menor tempo cirúrgico; Grande variedade de tamanhos e formatos; Quantidade ilimitada
<b>Desvantagens</b>	Maior morbilidade; Menor quantidade; Reabsorção imprevisível	Lenta incorporação; Elevada reabsorção; Risco de transmissão de doenças	Risco de transmissão de doenças e contaminação	Possível reação inflamatória e rejeição (RARO)

### ***II.4.3.1 Polímeros naturais***

Os polímeros naturais têm vindo a ganhar grande interesse nas aplicações da engenharia do tecido ósseo. Além disso, existem no mercado vários substitutos de enxerto ósseo que são derivados destes biomateriais (Brown & Laurencin, 2019).

Estes materiais são sintetizados por seres vivos, onde se incluem os animais, plantas e microrganismos. Dentro destes materiais podemos destacar a existência de duas famílias fundamentais, as proteínas e os polissacáridos. (Trimeche, 2017).

Os polímeros naturais são biomateriais com baixo potencial imunológico e ainda possuem um possível comportamento bioativo. Estes envolvem polímeros que naturalmente se encontram presentes no organismo humano, como a fibrina, elastina e colagénio e ainda outros como o quitosano, seda, e o alginato (Kačarević et al., 2019), e têm a capacidade de mimetizar a estrutura, composição química e propriedades bioquímicas da matriz orgânica óssea natural, possuem baixas propriedades imunogénicas e são capazes de estimular uma resposta celular adequada e função ao mesmo tempo que auxilia a remodelação do tecido (Thrivikraman et al., 2018).

Normalmente, as matrizes que são criadas e incorporadas com estes polímeros fornecem excelentes propriedades osteocondutivas, porém, possuem inferiores propriedades mecânicas e também inferiores propriedades de osteoindução e osteogenicidade comparativamente às que o tecido do enxerto autólogo transmite/ possui (Brown & Laurencin, 2019).

Apesar disto, o uso destes materiais é algo limitado devido à sua estabilidade mecânica reduzida (Matassi et al., 2011).

#### **II.4.3.1.1 Colagénio**

O polímero natural mais usado é o colagénio (Brown & Laurencin, 2019). Este, é a proteína mais abundante da matriz extracelular dos vertebrados, assim, torna-se uma escolha lógica como biomaterial para a regeneração tecidular (Thrivikraman et al., 2018).

Infelizmente, o colagénio puro não tem boas propriedades mecânicas e não se aproximam do tecido ósseo natural, assim, habitualmente na regeneração do tecido ósseo, é associado a outros biomateriais como por exemplo biomateriais cerâmicos (Iaquinta et al., 2019).

Por outro lado, o colagénio quando isolado dos tecidos animais, apresenta um risco aumentado de originar reações alérgicas e infeções, além de que produzi-lo em grandes

quantidades é inexequível. No entanto, estas desvantagens podem ser enfraquecidas com o uso de colagénio recombinante (Thrivikraman et al., 2018).

As moléculas de colagénio apresentam uma estrutura helicoidal tripla numa forma fibrilar com arranjos 3D altamente organizada em torno das células na matriz extracelular. Estas fibrilas existem na maioria dos tecidos, como o osso, tendão, pele, córnea, vasos sanguíneos entre muitos outros. Este polímero natural possui a capacidade de estimular o crescimento celular e modificar a morfologia, a migração, adesão e a diferenciação de célula (Ansuja et al., 2016).

Comparativamente com outras proteínas, o colagénio tem propriedades antigénicas e imunológicas reduzidas, no entanto, isto depende do local onde é implantado (Ansuja et al., 2016).

O uso de clínico colagénio como biomaterial de regeneração, envolve o seu revestimento com um aspirado de células da medula óssea antes da sua implantação (Brown & Laurencin, 2019).

Os scaffolds de colagénio produzem uma importante ação sobre os osteoblastos, originando um ambiente propício para a sua adesão. Uma vez que ocorre a colonização de osteoblastos, começa a degradação do colagénio e as células substituem o material na totalidade (Roi et al., 2019).

#### **II.4.3.1.2 Quitosano**

O quitosano é um polissacárido linear constituído por grupos amina na sua superfície que produzem o aumento da interação com glicosaminoglicanos e proteoglicanos, estimulando desta forma os fatores de crescimento e as citocinas fundamentais para a regeneração do tecido ósseo (Iaquinta et al., 2019; Thrivikraman et al., 2018), tendo um papel fulcral na adesão célula a célula por meio de interações de fibras de colagénio (Roi et al., 2019).

Durante o processo de despolimerização, o quitosano adquire ações antimicrobianas fundamentais e possui excelente biocompatibilidade com todo o tipo de tecidos, bem como detém importantes propriedades osteocondutoras, no entanto apresenta propriedades osteoindutoras reduzidas (Roi et al., 2019).

Este polissacárido controla a proliferação de osteoblastos e células mesenquimais e está implicada no início do processo de neovascularização. Além disto, possui elevada taxa de biodegradabilidade, absorção e solubilidade, o que o torna um material bastante interessante no ponto de vista da engenharia dos tecidos (Roi et al., 2019).

O peso molecular é uma propriedade importante na influência da biodegradação deste material, sendo que quanto maior o peso molecular, mais lenta será a taxa de biodegradação. No entanto, as suas propriedades mecânicas apresentam uma desvantagem, que é o fato das membranas serem rígidas e com baixa resistência o que as torna quebradiças. Deste modo, são usados agentes de reticulação para construção de um scaffold com melhores e mais eficientes propriedades mecânicas (Roi et al., 2019).

A sua matriz (scaffold) apresenta maior biocompatibilidade e cria um ambiente propício para as interações celulares, fazendo dele um dos materiais de primeira escolha. De modo a obter um potencial osteogênico, por norma podem ser adicionados ao quitosano biomateriais orgânicos e inorgânicos, como hidroxiapatita, fosfato de cálcio e sulfato de cálcio. Os scaffolds compostos por quitosano e hidroxiapatita, tem vindo a alcançar grande importância na engenharia dos tecidos uma vez que possuem a capacidade de desencadear uma resposta osteogénica em osteoblastos (Roi et al., 2019).

#### **II.4.3.1.3 Seda**

A seda é uma proteína fibrosa oriunda do bicho da seda (*Bombyx mori*), e é bastante forte e resistente. Atualmente, encontram-se disponíveis diversos tipos de fibras de seda, cuja sua composição é dada por moléculas de péptidos que lhes conferem distintas propriedades mecânicas (Ansuja et al., 2016).

A fibroína de seda tem mostrado elevado potencial para a confecção de matrizes de nanofibras. A sua biocompatibilidade, diâmetro da fibra, porosidade elevada e a citocompatibilidade tornam a nanofibra de seda um material adequado para a tecnologia de matrizes de regeneração óssea. Alguns estudos elaborados, demonstram que possui uma degradação lenta como resultado da proteólise. Usando diversos tratamentos químicos, é possível modificar este biomaterial, bem como pode ser usado em conjunto com outros biomateriais com o intuito de melhorar as suas propriedades mecânicas e a sua química de superfície (Ansuja et al., 2016).

Recentemente, tem-se vindo a investigar a seda de aranha no campo da engenharia dos tecidos ósseos e cartilagenosos. Assim, nanofibras de seda podem ser um biomaterial promissor para aplicações em engenharia de tecidos (Ansuja et al., 2016).

#### **II.4.3.1.4 Alginato**

O alginato é um polissacárido natural que atualmente é amplamente usado, este tem grande potencial para ser utilizado como scaffold, pois tem várias propriedades vantajosas, tais como, a biocompatibilidade, não toxicidade e a biodegradabilidade, às quais se deve o fato deste não produzir uma resposta imune. De modo a dar origem a um scaffold de alginato é necessário este sofrer um processo de reticulação, onde se usam substâncias à base de cálcio, que leva a uma transformação do alginato num hidrogel (Roi et al., 2019).

O seu sucesso na engenharia dos tecidos é obtido através da adição de várias células e fatores de crescimento no scaffold, o que facilita o aumento da taxa de regeneração. Além disso, foi demonstrado que contribui para a angiogénese e no fornecimento de fatores de crescimento e outras substâncias (Roi et al., 2019).

Este biomaterial tem vindo a demonstrar ótimas propriedades e muito eficazes, tais como o peso molecular, concentração, pureza, adesão, proliferação e diferenciação celular (Roi et al., 2019).

#### **II.4.3.1.5 Ácido hialurónico**

O ácido hialurónico (HLA) é um glicosaminoglicano formado pelo ácido glucurónico e N-acetilglicosamina encontrado em quase todos os tecidos, tecidos conjuntivos, epiteliais e neurais. O HLA é geralmente extraído do cordão umbilical humano ou é fabricado por fermentação bacteriana. Atua em diferentes processos biológicos como o crescimento celular, desenvolvimento embrionário, cicatrização de feridas e desenvolvimento de tumores. Sendo um dos principais componentes da matriz extracelular, o HLA contribui significativamente para a proliferação e migração celular (Paixão, 2019).

#### ***II.4.3.2 Polímeros sintéticos***

Atualmente na área das aplicações da engenharia do tecido ósseo, soluções materiais baseados em polímeros sintéticos estão a ser alvo de variadas pesquisas, uma vez que se têm vindo a observar que os polímeros sintéticos têm a capacidade de controlo sobre a química de superfície, cinética de degradação e geometria em pequenos detalhes, de uma forma mais precisa do que pode ser alcançado através dos polímeros naturais (Brown & Laurencin, 2019). Em comparação com os polímeros naturais, os polímeros sintéticos apresentam mais vantagens. Algumas dessas vantagens são representadas pela taxa de



degradação controlada e pelo tamanho e peso molecular que podem ser projetados de forma a se ajustar adequadamente ao tecido-alvo, desta forma sua resistência mecânica e taxa de degradação podem ser ajustadas para obter o desempenho máximo (Roi et al., 2019).

Os polímeros sintéticos são biomateriais reproduzíveis e mais previsíveis em termos de propriedades mecânicas e físicas, uma vez que estes são sintetizados em condições controladas. De um modo geral, o fato destes materiais serem sintéticos faz com que não apresentem riscos imunológicos (Kačarević et al., 2019).

Os polímeros sintéticos desenvolvidos são biodegradáveis, e são amplamente utilizados na engenharia de tecidos. Estes biomateriais foram projetados com o intuito de permitir um melhor controle sobre as propriedades mecânicas da matriz/ scaffold por meio de variações nas concentrações e graus de reticulação dos polímeros, ou mesmo através da copolimerização de dois ou mais deles (Thrivikraman et al., 2018).

A vantagem de utilizar estes polímeros está no fato de serem caracterizados por propriedades diferentes e a sua resistência mecânica e biodegradação por norma são superiores às dos naturais (Roi et al., 2019). Os diferentes polímeros sintéticos expressam diferentes particularidades físicas, propriedades mecânicas, tempos de degradação e modos de degradação que podem ser escolhidos com base na aplicação pretendida da matriz (Matassi et al., 2011).

Polímeros como polilático-glicólico e policaprolactona, por exemplo, sofrem degradação em massa e podem ser menos adequados para fins terapêuticos do que polímeros de erosão de superfície, como polianidridos, que forneceriam mais previsivelmente fatores carregados e substâncias terapêuticas (Matassi et al., 2011).

Os polímeros mais usados na engenharia dos tecidos são os ésteres poli ( $\alpha$  hidroxil) - PCL, PLA, PGA e seu copolímero PLGA devido à sua estabilidade mecânica, citocompatibilidade e reabsorvibilidade (Thrivikraman et al., 2018).

#### **II.4.3.2.1 Poli- $\epsilon$ -caprolactona (PCL)**

O PCL tem sido amplamente utilizado para produção de scaffolds devido à sua reologia e propriedades viscoelásticas. Apesar de seu perfil de degradação lento, é um material sintético barato que já foi aprovado para a produção de dispositivos destinados à distribuição de medicamentos. Além disso, o PCL tem sido usado em diferentes abordagens para engenharia de osso, pele, tendão, cartilagem, vasos sanguíneos e tecido

cardiovascular O PCL surge como uma solução viável para material de regeneração devido às suas propriedades como elasticidade, resistência mecânica e biocompatibilidade, além do seu fácil processamento em micro e nanofibras usando a técnica de eletrospinning tornam o PCL um candidato potencial para aplicações de enxerto vascular (Thrivikraman et al., 2018).

#### **II.4.3.2.2 Acido poliglicólico (PGA)**

O PGA apresenta uma estrutura química simples, com alto grau de cristalinidade, uma alta temperatura de fusão e baixa solubilidade em solventes orgânicos. Além disso, apresenta elevada resistência e Módulo de Young (compressão), perfil de degradação adequado e subprodutos naturais que permitem a sua aplicação em diversas áreas biomédicas como na engenharia de tecido ósseo (Kačarević et al., 2019).

#### **II.4.3.2.3 Acido polilático (PLA)**

O PLA é um biomaterial sintético do grupo dos poliésteres. Este degrada-se no corpo humano para originar a formação de ácido lático, que tem a possibilidade de ser removido do corpo uma vez que é uma substância química comum no organismo. Este polímero é degradado por hidrólise simples, e desta forma não possui a capacidade de biodegradação. O ácido polilático é considerado não tóxico, seguro e biocompatível. Este tem sido usado com sucesso em muitos procedimentos clínicos. Uma das suas grandes desvantagens é o fato de que o seu produto de degradação (ácido lático) é um ácido relativamente forte, o que pode sofrer acumulação nos locais do implante deste biomaterial reproduzindo uma resposta inflamatória retardada que pode ocorrer após 6 meses a 1 ano (Ansuja et al., 2016).

#### **II.4.3.2.4 Ácido poliláticoglicólico (PLGA)**

O PLGA é um copolímero linear que pode ter diferentes proporções de ácido lático e glicólico, sendo que a sua configuração é baseada na proporção de lactídeo para glicolídeo usado na reação de polimerização.

Comparado com PLA e PGA puros, o PLGA possui alta solubilidade em solventes clorados, tetra-hidrofurano, acetona ou acetato de etilo. Além disso, este polímero pode assumir qualquer forma e tamanho e encapsular biomoléculas de qualquer tamanho. Suas

propriedades físicas são controladas por várias características, como o peso molecular dos monômeros, o tempo de exposição à água e a temperatura de armazenamento.

O PLGA também foi aprovado para distribuição de medicamentos devido à sua biodegradabilidade, biocompatibilidade, propriedades mecânicas e fácil processamento. Tem sido usado para a produção de enxertos, suturas, implantes e dispositivos protéticos, tem sido aplicado para reproduzir as características biológicas e mecânicas encontradas nos tecidos vasculares nativos de forma a promover a revascularização de vasos sanguíneos (Liu et al., 2019).

#### ***II.4.3.3 Biocerâmicas***

A cerâmica é um material formado a partir de um material inorgânico e não metálico, que pode possuir uma estrutura cristalina. Normalmente estas possuem elevada resistência à compressão e baixa ductibilidade, isto é, tem por sua vez elevada resistência à deformação, todavia, tendem a ser quebradiças devido à sua natureza. Frequentemente, o módulo de compressão dessas cerâmicas excede o valor comumente observado no osso trabecular (Trimeche, 2017).

As biocerâmicas têm vindo a ser empregues como materiais de enxerto ósseo devido às suas promissoras características de biocompatibilidade, bioatividade, osteocondutividade e resistência mecânica. Estes materiais ainda têm a capacidade de aumentar o potencial ósseo das matrizes (scaffolds) e promover a formação de novo osso. (Kačarević et al., 2019).

As biocerâmicas mais frequentemente usadas como matriz para a regeneração óssea são o sulfato de cálcio, fosfato de cálcio e vidro bioativo (Kačarević et al., 2019; Trimeche, 2017).

Estes biomateriais são ideais para uso como matrizes, especialmente o fosfato de cálcio, uma vez que o componente inorgânico do tecido ósseo é composto por cerâmica de hidroxiapatita de cálcio. Tanto o fosfato de cálcio como o biovidro são considerados biomiméticos, devido ao fato de estimularem a formação, precipitação e deposição de fosfato de cálcio podendo aumentar a força do interface osso-matriz. Por outro lado, o sulfato de cálcio, tem grande potencial como veículo de transmissão de medicamentos e fatores de crescimento, pois este tem grande afinidade de ligações entre a cerâmica e as proteínas (Trimeche, 2017).

As matrizes de cerâmica podem apresentar-se numa forma preformada ou numa forma injetável que endurece à posteriori (Trimeche, 2017).

- **Matrizes pré-formadas:**

Estas matrizes podem ser fabricadas em vários formatos, podendo apresentar-se em forma de grânulos, pó ou blocos. Estas podem ser apropriadas para a regeneração de defeitos que sejam previsíveis antes da cirurgia, como no caso de uma osteotomia, fusões espinhais ou ressecção de um tumor, de modo a estabelecer a integridade estrutural do tecido ósseo. A principal vantagem do uso de biomateriais neste tipo de matrizes é a capacidade de preencher o defeito de um modo personalizado e desta forma poder aumentar a resistência à compressão (Matassi et al., 2011).

- **Matrizes injetáveis**

Relativamente às matrizes injetáveis, estas são adequadas para a regeneração de defeitos trabeculares em que o tecido esquelético não suporta cargas, em pequenos locais de remoção de tumores no esqueleto apendicular e em defeitos contidos nos quais osso estrutural principal ainda se encontra ileso. Neste tipo de matrizes, os biomateriais devem ser colocados no seu interior no estado gelatinoso ou líquido e posteriormente endureça em meio aquoso à temperatura corporal (37°C). Isto permite que o biomaterial possa ser injetado numa cavidade com defeito ósseo através de uma seringa de orifício estreito, o que leva a uma diminuição do local da cirurgia, passando este a uma pequena incisão cutânea. Os marcadores radiopacos do material, tornam-se visíveis através de fluoroscopia de modo a verificar que o material foi colocado no local correto do defeito (Matassi et al., 2011).

#### **II.4.3.3.1 Sulfato de cálcio**

O sulfato de cálcio é um biomaterial inorgânico, não poroso, bastante reabsorvível (reabsorve dentro de 1 a 2 meses), e tem a possibilidade de inclusão de antibióticos. A sua fórmula química é  $\text{CaSO}_4$ , também conhecido por “gesso de Paris” (Trimeche, 2017). É caracterizado ainda por ser uma cerâmica biodegradável que se pensava ser osteocondutora. Tem vindo a ser usada para preenchimento de defeitos ósseos desde 1892 (Wang & Yeung, 2017), no entanto, possui baixa resistência mecânica (Trimeche, 2017). Devido ao fato deste biomaterial apresentar uma elevada taxa de reabsorção e fraca força interna, só pode ser utilizado em defeitos ósseos de pequenas dimensões com fixação interna rígida. Deste modo o crescimento de novo osso e crescimento vascular dá-se conjuntamente com a reabsorção do biomaterial implantado. Todavia, devido à sua fácil preparação e ao custo baixo, o uso de sulfato de cálcio ressurgiu na regeneração óssea, no

entanto combinado com outros biomateriais, fatores de crescimento ósseo e ou substâncias terapêuticas/medicamentosas. (Wang & Yeung, 2017).

#### **II.4.3.3.2 Hidroxiapatita (HA)**

A hidroxiapatita sintética é uma fonte mineral de apatita de cálcio e corresponde aproximadamente a 50% do peso ósseo, desta forma são explicadas as suas excelentes propriedades osteocondutoras e osteoregenerativas (Wang & Yeung, 2017). É um composto inorgânico, pouco reabsorvível e biocompatível. A porosidade elevada deste material melhora a osteocondução, mas em detrimento das qualidades mecânicas (Trimeche, 2017).

No entanto, possui propriedades mecânicas iniciais semelhantes ao osso esponjoso, o que a torna quebradiça e fraca sob tensão e cisalhamento, no entanto é resistente à compressão. Desta forma, pode diminuir, no local da sua implantação, cerca de 30-40% após vários meses. Todavia, quando implantado in vivo, esta permite a adesão, proliferação, e diferenciação de células osteoprogenitoras, bem como a revascularização e, posteriormente, crescimento interno de novo osso (Wang & Yeung, 2017).

De modo a não haver a diminuição das suas propriedades mecânicas, esta normalmente é usada sozinha como revestimento em pinos de fixadores externos e implantes dentários ou em locais com stress mecânico reduzido (Wang & Yeung, 2017).

Algumas das desvantagens da hidroxiapatita foram superadas pelo desenvolvimento de hidroxiapatita nanocristalina (Wang & Yeung, 2017).

#### **II.4.3.3.3 Fosfato de cálcio**

As cerâmicas de fosfato de cálcio são constituídas por hidroxiapatitas de cálcio, o que retrata uma composição química semelhante à fase mineral de tecidos calcificados. Estes sais minerais são de origem sintética. Este tipo de cerâmica bio absorvível possui excelentes propriedades osteocondutoras e tem sido amplamente estudada (Wang & Yeung, 2017).

#### **II.4.3.3.4 Fosfato Tricálcico (TCP)**

O fosfato tricálcico (TCP), especialmente o fosfato b-tricálcico (b-TCP) ( $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ), demonstrou grande interesse desde que foi relatado em 1920 (Wang & Yeung, 2017).

Em comparação com a hidroxiapatita, este possui uma taxa de degradação e absorção superior. Além disto, possui maior quantidade de estruturas porosas interconectadas que podem beneficiar diretamente a fibrovascular, invasão e substituição óssea, no entanto possui propriedades mecânicas enfraquecidas (Wang & Yeung, 2017).

Devido ao pH fisiológico instável, este inevitavelmente converte-se em hidroxiapatita após sua implantação, o que causa uma dificuldade na sua degradação. Sendo que a maioria deste seria reabsorvida por fagocitose após 6 a 24 meses, com alguns remanescentes presentes por anos. Deste modo, este biomaterial é idealmente eficaz para preencher defeitos ósseos causados por trauma e tumores benignos, mas não é favorecido como um substituto do enxerto ósseo possuindo um perfil de biodegradação imprevisível (Wang & Yeung, 2017).

#### **II.4.3.3.5 Fosfato de cálcio bifásico (BCP)**

Por outro lado, o fosfato de cálcio bifásico (BCP) é outra cerâmica vastamente utilizada que resulta da mistura de hidroxiapatita e fosfato tricálcico em diferentes concentrações, com a finalidade de abranger as vantagens de ambos os sais de cálcio. Ajustando a formulação, a taxa de degradação e as propriedades mecânicas podem ser controladas dentro de intervalos adequados e desta forma este biomaterial pode ser usado a granel ou como revestimentos de implantes. Este material possui uma composição similar à do tecido ósseo, sendo considerado o ideal no tratamento de defeitos ósseos, apresentando inúmeras vantagens como a biocompatibilidade, osteocondutividade, porosidade que permite a difusão de sangue e nutrientes do tecido circundante, baixo custo, elevada capacidade regenerativa e uma superfície que promove a adesão celular, tornando-o assim um excelente biomaterial para o preenchimento de alvéolos (Wang & Yeung, 2017).

#### **II.4.3.3.6 Biovidro**

O vidro bioativo é uma cerâmica à base de silicato sintético, que originalmente em 1970, quando desenvolvida, era composta por dióxido de silício ( $\text{SiO}_2$ ), óxido de sódio ( $\text{Na}_2\text{O}$ ), óxido de cálcio ( $\text{CaO}$ ) e pentóxido de fósforo ( $\text{P}_2\text{O}_5$ ). Mais tarde, a sua composição alterou por questões de estabilidade, sendo que à composição original lhe foram adicionados óxido de potássio ( $\text{K}_2\text{O}$ ), óxido de magnésio ( $\text{MgO}$ ) e óxido de bório ( $\text{B}_2\text{O}_3$ ). O seu componente principal é o dióxido de silício ou silicato, que consiste em cerca de 45-52% do seu peso. Esta alteração da sua composição levou a otimizações das suas

propriedades, originando uma forte ligação entre o biovidro e o tecido ósseo hospedeiro (Wang & Yeung, 2017).

Tal como o seu nome indica, esta cerâmica é portadora de um prodígio que se denomina de bioatividade, a qual poderá ser originada por lixiviação e acumulação de íons de silício quando expostos a fluídos corporais após a implantação deste biomaterial. Consequentemente, este processo de bioatividade leva à formação de um fino revestimento de hidroxiapatita na superfície do biovidro. Revestimento esse que tem a capacidade de absorver proteínas e atrair células osteoprogenitoras, e ainda vai sendo parcialmente substituída por tecido ósseo a longo prazo (Wang & Yeung, 2017).

Relativamente à porosidade e taxa de reabsorção deste biomaterial, podemos referir que estas são relativamente rápidas nas duas primeiras semanas após implantação do biomaterial, permitindo um crescimento interno neo-vascular após a deposição de novo tecido ósseo. Este biomaterial pode ser totalmente reabsorvido ao fim de 6 meses e produz pouca resposta inflamatória (Wang & Yeung, 2017).

Tal como outros tipos de cerâmica, esta também possui propriedades mecânicas discutíveis, uma vez que tem demonstrado alguma fragilidade (Wang & Yeung, 2017).

Deste modo, o seu uso tem sido principalmente aplicado na reconstrução de defeitos faciais combinando o biovidro com fatores de crescimento (Wang & Yeung, 2017).

Alguns estudos têm demonstrado resultados de cura inferiores em comparação com enxertos ósseos autólogos (Wang & Yeung, 2017).

#### ***II.4.3.1 Compósitos***

Os biomateriais compósitos provêm de uma combinação de outros biomateriais, podendo usar as vantagens dos materiais individuais para otimizar outra classe de materiais. Normalmente são usados polímeros com suportes de cerâmica (Matassi et al., 2011). Este tipo de biomaterial detém varias e importantes características, como, biocompatibilidade elevada, dureza mecânica, resistência mecânica, tenacidade, bioatividade, biodegradabilidade e biocompatibilidade, o que os torna adequados para a engenharia de tecidos (Iaquinta et al., 2019).

A combinação de polímeros com cerâmicas bioativas auxilia a melhoria das propriedades mecânicas das matrizes/scaffolds (Brown & Laurencin, 2019). Por outro lado, a adição de polímeros à cerâmica ainda tem o potencial de reduzir a sua fragilidade, enquanto a adição de cerâmica a um polímero aumenta sua bioatividade e sua capacidade de absorver e entregar fatores e substâncias terapêuticas (Matassi et al., 2011)

Alguns pesquisadores referem que a combinação de polímeros naturais com cerâmicas de sulfato de cálcio pode aumentar sua estabilidade mecânica. Estudos referem ainda que combinar superfícies de titânio com hidroxiapatita pode reduzir o caráter bioinerte do metal e aumentar a osteointegração óssea (Matassi et al., 2011).

Os materiais compostos reabsorvíveis de cerâmica-biopolímero fosfocálcico surgem como uma alternativa aliciante aos materiais atualmente usados como enxertos ósseos. Estes possuem a vantagem de combinar as propriedades reológicas e mecânicas da matriz polimérica e a biocompatibilidade, bioatividade e osteocondução da biocerâmica, promovendo o crescimento ósseo (Trimeche, 2017).

#### ***II.4.3.2 Metais***

Apesar das matrizes/scaffolds elaboradas com polímeros e cerâmicas tenham sido alvo de maior atenção como materiais de regeneração óssea, ainda apresentam deficitárias propriedades mecânicas como a resistência e ductilidade. Neste contexto, alguns metais, conhecidos como biometais, têm mostrado possuir excelente biocompatibilidade, e encontram-se neste momento estabelecidos como material de substituição óssea. Ao longo da história, diversos metais têm sido usados para reparação de tecido ósseo, como é o caso do titânio, cromo-cobalto, aço inoxidável, prata, alumínio e chumbo. O uso dos mesmos ganhou dimensão devido às excelentes propriedades de resistência mecânica e resistência à fadiga/ stress e capacidade de reabilitar defeitos ósseos de suporte de carga. Todavia, estes metais não são degradáveis e requerem uma cirurgia secundária para sua remoção ou permanecem in situ por toda a vida útil do material implantado (Kačarević et al., 2019).

Nas últimas décadas foi introduzida uma nova categoria de biomateriais para construção de novas matrizes/scaffolds, os metais, que normalmente são usados o titânio (poroso) e o tântalo (Matassi et al., 2011).

Existem outros biometais biodegradáveis, como magnésio (Mg) e ferro (Fe), têm vindo a ganhar interesse para estruturas de tecido ósseo devido às suas propriedades mecânicas semelhantes às do osso. A liberação de íons metálicos também pode ser benéfica para a regeneração do osso, dado que muitos íons metálicos são importantes para o funcionamento adequado do corpo (Kačarević et al., 2019).

O ferro tem excelentes propriedades mecânicas (semelhantes ao alumínio), no entanto, tem uma taxa muito lenta de degradação in vivo que pode causar uma reação tecidual



semelhante ao de um scaffold permanente. Por outro lado, o magnésio tem propriedades mecânicas mais dúcteis, semelhantes ao osso, porém tem uma taxa de degradação rápida. Usar estes metais em conjunto com iões como cálcio ou estrôncio pode ser útil para adaptar as propriedades mecânicas e corrosivas, bem como trazer benefícios para a regeneração óssea (Kačarević et al., 2019).

Estruturas de magnésio degradáveis porosas abertas fabricadas com tamanhos de poros de 250 e 400  $\mu\text{m}$  demonstraram propriedades mecânicas dentro do gama de osso esponjoso humano, sendo que estudos in vivo demonstraram um alto grau de vascularização e formação óssea (Kačarević et al., 2019).

Os metais porosos possuem a característica inata de uma estrutura de tridimensional porosa e interconectada, a qual é comparada com o osso trabecular (Matassi et al., 2011). Os metais usados nesta categoria (titânio e tântalo) são biocompatíveis e altamente resistentes à corrosão, estes possuem uma longa duração e não são biodegradáveis, e ainda possuem um módulo de elasticidade idêntico ao do osso trabecular. Estes podem apresentar-se em variadas texturas e formatos sem afetar a sua excelente capacidade de biocompatibilidade. Todavia, este tipo de biomaterial não origina facilmente uma forte interface com o tecido circundante devido ao seu caráter bioinerte que produz um óxido protetor de superfície. Por outro lado, a alta rigidez do titânio (em comparação com o osso circundante) pode provocar problemas de proteção contra tensões o que pode causar o enfraquecimento do material implantado. Deste modo, este tipo de matriz é utilizado com o intuito de revestir a superfície de implantes dentários (ou protéticos), de maneira a promover o crescimento de tecido ósseo e ainda dar estabilidade aos implantes (Matassi et al., 2011).

#### ***II.4.3.3 Membranas***

Uma membrana é um biomaterial tridimensional que proporciona um meio adequado para as células conseguirem regenerar tecidos e órgãos. A membrana permite uma separação entre o tecido mole e o tecido duro, promovendo desta forma a regeneração óssea através do espaço criado, sendo a sua estrutura considerada uma das mais importantes características. Além disto, permite ainda uma cicatrização mais rápida ao estabilizar o coágulo sanguíneo. Uma membrana deve também ter um tempo de duração razoável, sendo que a sua absorção deve ser conciliável com o tempo necessário à regeneração do tecido. Em relação à dimensão dos poros destas, devem ser suficientemente grandes de

modo a permitirem a migração de células, porém devem ser suficientemente pequenos de maneira a poder possibilitar a ligação das células ao suporte. Uma membrana deve também ter um tempo de duração razoável, sendo que a sua absorção deve ser conciliável com o tempo necessário à regeneração do tecido (Ceccarelli et al., 2017).

Este tipo de biomaterial pode ser classificado em duas categorias, sendo elas as membranas reabsorvíveis e as membranas não reabsorvíveis. Comparando estes dois tipos de membranas, podemos afirmar que as membranas não reabsorvíveis mostram maior ganho de osso, no entanto encontram-se associadas a maior frequência de complicações como o caso da exposição da membrana ao meio exterior devido à deiscência de partes moles (Paixão, 2019).

Este tipo de biomaterial, normalmente possui fatores de crescimento que possibilitam a promoção e diferenciação de células (Jammalamadaka & Tappa, 2018).

A 1ª geração de membranas diz respeito a membranas não reabsorvíveis que abrangem o politetrafluoretileno (e-PTFE) expandido ou denso, a malha de titânio e etileno celulose. Estas membranas são biocompatíveis, no entanto apresentam uma grande desvantagem, necessitam de uma segunda intervenção cirúrgica para a sua remoção, o que causa desconforto e dor ao paciente. O e-PTFE é inerte que não provoca reações imunológicas. Porém, a sua exposição à cavidade oral pode originar a migração de microrganismos e consequente infecção bacteriana, podendo levar a um comprometimento da regeneração óssea e osteointegração. Outro tipo de membranas deste grupo, são as membranas de politetrafluoretileno de elevada densidade (n-PTFE). Estas possuem porosidade reduzida, aderência celular, cirurgia atraumática e rápida e ainda a sua remoção é simples e sem recorrer a anestesia (Bottino, 2015). Comparando estes dois tipos de membrana podemos referir que o e-PTFE favorece uma rápida regeneração óssea devido aos poros maiores da membrana que expulsam células sem potencial osteogénico, permitindo uma difusão de fluídos e de nutrientes. Porém tem maior risco de colonização bacteriana. Por outro lado, o n-PTFE impede o crescimento vascular interno, impossibilitando um fornecimento adequado de nutrientes, no entanto evita a migração bacteriana (Elgali et al., 2017). O titânio é biocompatível e tem alta resistência e rigidez, baixa densidade e peso, capacidade de resistir a altas temperaturas e resistência à corrosão. Porém, as suas desvantagens abrangem a necessidade da sua remoção por ser não reabsorvível o que aumenta tanto o tempo cirúrgico como o risco de complicações para o paciente (Stefano et al., 2015).

A 2ª geração de membranas diz respeito às membranas reabsorvíveis, tais como colagénio tipo I, malha de celulose oxidada e materiais sintéticos como os derivados de ácido

polilático e poliglicólico. Estas membranas são de fácil uso e com o tempo degradam-se, reduzindo o risco de infecção bacteriana no local de enxerto. No entanto, estas apresentam uma grande desvantagem caracterizada pela falta de suporte e integridade estrutural.

As membranas de colagénio são oriundas derivadas da pele humana, pele suína e bovina e apresentam excelente biocompatibilidade e biodegradabilidade enzimática. Porém, também possuem desvantagens, como taxa de degradação que variável dependente da sua origem e origem a falta de rigidez, sendo desta forma mais aconselhadas para deiscências e fenestrações ósseas (Bottino, 2015). Estas membranas apresentam maior capacidade de estimulação da proliferação celular que as membranas de PTFE (Paixão, 2019).

Por outro lado, as membranas de ácido polilático e ácido poliglicólico possuem algumas vantagens como, capacidade de biodegradação e de encapsulamento de medicamentos, contudo, a sua degradação pode originar uma resposta inflamatória, o que pode levar à reabsorção do osso regenerado. As suas desvantagens incluem a falta de rigidez, estabilidade e alta taxa de degradação que reduz o tempo de função da membrana (Elgali et al., 2017).

## **II.5 Matrizes ou Scaffolds**

Com o intuito de corrigir as limitações da terapêutica em curso, a engenharia dos tecidos tem-se focado em desenvolver uma alternativa promissora, denominada por scaffolds. O objetivo dos scaffolds insere-se no facto do osso ser um tecido tridimensional ativo, porém quando isoladas in vitro, as suas células não adquirem conformações 3D. Desta forma, os scaffolds oferecem um ambiente adequado para a suas células se agregarem, proliferarem, diferenciarem e permitirem a deposição da nova matriz extracelular óssea (Dimitriou et al., 2011). Os scaffolds são estruturas constituídas pelos diferentes biomateriais, que para conseguirem atingir a regeneração óssea, estas estruturas devem possuir algumas características fundamentais, tais como biocompatibilidade, biodegradabilidade, estrutura porosa arquitetada e interligada, dimensões dos poros adequadas, características mecânicas semelhantes às do tecido ósseo, osteocondutividade, osteoindução e estrutura anisotrópica (Moreno, 2014).

### **II.5.1 Tipos de scaffolds**

De todos os biomateriais anteriormente referidos, os polímeros (naturais e sintéticos), são os mais usados na construção destas estruturas. Estas estruturas existem em diversas

formas, no entanto destacam-se os mais usuais, scaffolds porosos na forma de espuma sólida, os hidrogéis, os scaffolds fibrosos à base de nanofibras e os scaffolds constituídos por microesferas (Moreno, 2014), ilustrados na figura seguinte (figura 2).

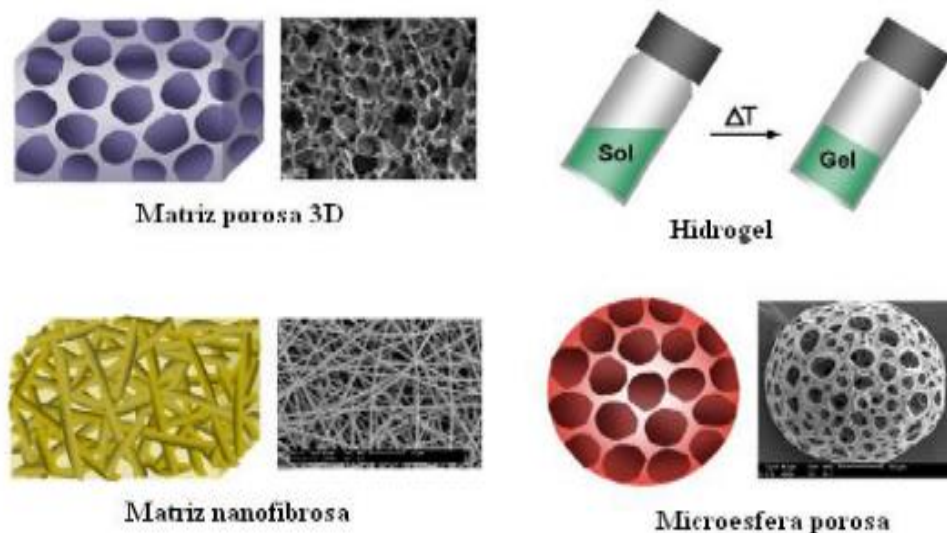


Figura 2: Ilustração das diferentes formas de construção de scaffolds (Adaptado de (Chung & Park, 2007)).

As suas diferentes propriedades estruturais são lhes conferidas pelas suas técnicas de preparação distintas, sendo que a escolha da técnica de preparação terá que ter em conta os requisitos necessários e a finalidade da sua aplicação (Qu et al., 2019).

As estruturas porosas em 3D são cruciais na engenharia de tecidos, uma vez que estas oferecem um suporte capaz de comportar células reparadoras e fatores de crescimento essenciais à recuperação de tecidos lesados (Moreno, 2014).

Em seguida apresenta-se a tabela 4 que resume as vantagens e desvantagens resultantes da aplicação das diversas técnicas usadas na produção dos diferentes tipos de scaffolds.

Tabela 4: Vantagens e desvantagens dos vários tipos de Scaffolds. (Adaptado de Musumeci et al., 2014).

Scaffolds	Vantagens	Desvantagens
<b>Porosos (técnicas tradicionais)</b>	Alta Porosidade, estrutura interligada, produção simples	Uso de solventes altamente tóxicos, baixa interligação dos poros, dificuldade de cultivo de células homogeneamente após produção, fracas propriedades mecânicas.
<b>Porosos (técnicas modernas)</b>	Arquitetura da matriz controlada: tamanho, forma, interligação, geometria e orientação, controlo dos poros, das suas dimensões e propriedades mecânicas e degradação controladas	Uso restrito a materiais poliméricos selecionados
<b>Hidrogéis</b>	Flexibilidade, viscoelasticidade	Podem induzir respostas inflamatórias e baixa resolução
<b>Fibrosos</b>	Elevada área de superfície, produção simples, elevada distância entre fibras para a nutrição e troca de oxigénio	Fraca integridade mecânica, poros pequenos que limitam a infiltração das células e a sua integração com o tecido recetor após sua implantação
<b>Microsfersas</b>	Arquitetura e variações composicionais reprodutíveis	Difíceis de remover depois de injetadas ou implantadas

## **II.6 Incorporação de enxerto ósseo**

A incorporação de um enxerto no local recetor está dependente de vários fatores, nomeadamente a revascularização do enxerto que é crucial para obter bons resultados.

O suprimento sanguíneo é um fator decisivo realizado através da angiogénese, que abrange a formação de novos vasos sanguíneos a partir da rede vascular preexistente nos tecidos moles e supra-periósteos adjacentes. O suprimento sanguíneo fornece os elementos nutricionais necessários, oxigénio, células do sistema imunológico, células-tronco mesenquimais e fatores de crescimento. A angiogénese e o suprimento de sangue são indispensáveis para o desenvolvimento e manutenção óssea. Na regeneração óssea, a angiogénese desempenha um papel fundamental uma vez que fornece a conexão funcional entre o material de enxerto e os tecidos do hospedeiro circundante (Saghiri et al., 2016).

Quando existe um suprimento sanguíneo adequado ao local a regenerar, podemos obter uma incorporação rápida e cicatrização adequada do enxerto com ótima qualidade e velocidade de revascularização. Uma interferência na vascularização, como infeções e micromovimentos excessivos na área reconstruída, retardará a sua incorporação (Oryan et al., 2014). É ainda importante referir que os enxertos deverão preencher o espaço vazio, evitando o colapso do defeito bem como promover a infiltração de células, plaquetas e vasos, e degradando-se a uma taxa comparável com o novo crescimento ósseo.

As propriedades mecânicas como a degradabilidade e a porosidade também demonstram importância e cruciais, sendo que a porosidade elevada e grande dimensão dos poros promovem o crescimento ósseo através da angiogénese, porém um elevado volume vazio reduz as propriedades mecânicas (principalmente força e rigidez) (Iviglia et al., 2019).

### **II.6.1 Forma de incorporação do enxerto no local recetor**

#### **➤ Enxertos de bloco cortical**

Os enxertos de bloco cortical cicatrizam através da substituição por deposição de novo osso concomitante com a reabsorção lenta do enxerto. Quando o enxerto é implantado no local recetor, os osteoblastos iniciam a reabsorção do material de enxerto através dos sistemas Haversianos existentes. Este mecanismo possibilita o crescimento de tecido fibrovascular e a secreção de osteóide pelos osteoblastos, semelhante à consolidação óssea primária. O osteóide prossegue através da mineralização e remodelação. Os

enxertos em blocos corticais não são totalmente reabsorvidos e existem como uma mistura de osso neoformado ao redor de centros necróticos (Maraqa, 2019).

#### ➤ **Enxertos ósseos articulados**

Os enxertos articulados cicatrizam por processos de cicatrização secundária. Contrariamente aos enxertos de blocos corticais, estes iniciam a aposição de crescimento osteóide e fibrovascular através do suporte articulado existente. A aposição é seguida pela reabsorção e substituição do material do enxerto por um osso lamelar mais organizado. Estes enxertos possuem maior reabsorção de todos os substitutos ósseos bem como possuem uma maior percentagem de osso neoformado (Maraqa, 2019).

### **II.6.2 Comparação dos tipos de enxertos**

Apesar do “Gold standard” de materiais de regeneração ser o enxerto de osso autógeno, existem estudos que não sugerem que este tenha uma taxa de sucesso maior que os outros materiais e podem não ser uma escolha melhor pelo fato de causarem mais dor e morbidade. No entanto, para aumentos severos verticais na crista alveolar, o enxerto autógeno torna-se necessário. O uso de enxerto autógeno leva a uma revascularização mais rápida e à incorporação do enxerto, o que torna o a melhor escolha no caso de mandíbula com osso mais denso. Contrariamente na maxila, o osso é menos denso, de natureza mais esponjosa e com vascularização elevada, o que faz com que a regeneração com recurso a enxerto alógeno ou aloplásticos seja eficaz (Maraqa, 2019).

No caso de não existir osso esponjoso no local a regenerar, torna-se indispensável usar um enxerto autógeno ou recorrer à engenharia dos tecidos com transplante de células vivas ou proteínas osteoindutoras (Dias et al., 2020). Os enxertos ósseos esponjosos apresentam maior perda de volume que os enxertos corticais, sendo que os esponjosos necessitam do uso de uma membrana para manter o seu volume e possibilitar a regeneração. Os enxertos corticais demonstram mínimas taxas reabsortivas, mantendo a sua qualidade e densidade, o que os torna ideais para a regeneração (Ceccarelli et al., 2017).

Relativamente à escolha do material melhor para enxerto para cada paciente depende de diversos fatores, como a morfologia do defeito, anatomia, preferências do paciente, entre outros (Gual-Vaqués et al., 2018).

## **II.7 Guias para árvore de decisão terapêutica**

Após enumeração e explicação dos biomateriais existentes para regeneração de tecido ósseo, é possível referir que possuem indicações clínicas diversas.

É importante ressaltar que se deve analisar cuidadosamente e com singularidade cada caso, cada paciente, condições envolvidas bem como o objetivo final do procedimento que queremos realizar.

Desta forma é essencial fazer um bom diagnóstico da situação clínica e do defeito ou lesão a regenerar. Assim, torna-se fundamental tratar o paciente como um todo e não apenas a cavidade oral, desta forma a sua situação sistêmica bem como os seus objetivos ou desejos irão influenciar a decisão do médico dentista.

O sucesso do enxerto ósseo requer o tratamento de uma série de questões. Se as perguntas forem respondidas corretamente, o enxerto provavelmente terá sucesso.

De forma a decidir qual a técnica e biomaterial a usar para regeneração do tecido ósseo, deve-se ter em conta os seguintes fatores e ter em conta algumas questões:

- Plano final de tratamento ou protético
- Saúde oral e sistêmica do paciente
- Tamanho e a morfologia do defeito ósseo (Tolstunov, 2019).
- Qualidade do osso recetor no local do enxerto
- Tipo de material que deve ser enxertado
- Quantidade de osso recetor
- Como deve ser enxertado (Smiler & Soltan, 2006).

### **II.7.1 Avaliação do paciente e planeamento do tratamento**

Previamente ao início de qualquer procedimento de regeneração óssea, é necessário que qualquer patologia oral seja tratada e estabilizada assim como qualquer patologia sistêmica, pois as condições locais e sistêmicas podem influenciar tanto a cicatrização como a regeneração dos tecidos. Alguns dos fatores que podem influenciar negativamente a cicatrização e regeneração de defeitos ósseos são a diabetes, desnutrição, idade avançada, imunossupressão e o fumo do tabaco. Pacientes saudáveis e sem limitações sistêmicas são considerados candidatos ideais para a terapêutica de regeneração com recurso a biomateriais, até mesmo em lesões mais extensas. Porém, todos os pacientes devem ser informados sobre os riscos desta terapêutica bem como as possíveis



complicações que podem advir desta. O paciente deve ainda ser motivado para consultas de controlo frequentes uma vez que a sua cooperação é indispensável (Groot et al., 2016). Em pacientes medicamente frágeis são frequentemente mais bem tratados com barreiras bio-absorvíveis e aloenxerto particulado, pois essa abordagem requer menos tempo cirúrgico causa menor potencial de morbilidade pós-cirúrgica. A adesão do paciente também é necessária para o sucesso da regeneração. A escolha da técnica deve ser feita de acordo com as condições sistêmicas e a adesão do paciente (Troeltzsch et al., 2016).

### **II.7.2 Perspetivas dos pacientes sobre o tipo de enxerto**

Existem várias razões que podem influenciar a escolha do clínico no que toca ao material regenerador a usar. Esta escolha pode ser influenciada pela quantidade e qualidade do osso a regenerar, doença sistémica do paciente, ponderações económicas, evidências sobre a eficácia e segurança do material, experiência do operador e experiências anteriores. Porém a decisão do médico dentista nem sempre coincide com os desejos do paciente, mesmo que esta decisão seja baseada em evidências científicas (Troeltzsch et al., 2016).

Alguns estudos referem que o principal material recusado pelos pacientes é o enxerto alógeno (40,4%), por razões éticas e morais bem como pelo receio de transmissão de doenças. O enxerto autólogo de zona dadora extra-oral ocupa a segunda posição de recusa (34%) justificada pelo receio de dor e desconforto, apesar das boas propriedades osteoindutoras, osteocondutoras e osteogénicas. O enxerto xenógeno possui uma taxa de recusa de 32,7% provocada pelo pavor de uso de materiais provenientes de animais para benefício humano bem como pelo receio de transmissão de doenças. O enxerto aloplásticos e o enxerto autólogo de zona dadora intra-oral foram os menos recusados pelos pacientes, apresentando uma taxa de recusa de 6,3% e 24,5% respetivamente (Bucchi et al., 2019).

O paciente ao ser informado de todas as vantagens, desvantagens, riscos e complicações potenciais de todas as opções, demonstra maior tranquilidade uma vez que participa de forma ativa no seu tratamento, tendo a possibilidade de escolha. As expectativas de adesão do paciente para cada opção de tratamento também devem ser discutidas. Sendo a adesão do paciente ao tratamento a chave para o sucesso do mesmo (Chiapasco & Casentini, 2018).

### **II.7.3      Qualidade óssea**

O clínico deve avaliar que tipo de osso está disponível no local recetor, identificando se é predominantemente cortical, cortico-esponjoso ou esponjoso. As células localizadas no interior do tecido esponjoso, são responsáveis por pelo menos 60% da capacidade de regeneração óssea de um paciente. Num paciente jovem, o perióstio contribui com cerca de 30% para a consolidação óssea, com osteócitos no interior do compartimento cortical, responsáveis por cerca de 10% da consolidação óssea. No entanto, o avanço da idade o perióstio diminui a sua eficácia na regeneração óssea.

Antes de um procedimento de enxerto de material regenerador é necessário realizar um exame complementar de diagnóstico como a tomografia axial computadorizada ou Cone beam computer tomography (TAC/CBCT) para avaliar a relação entre o osso esponjoso e o osso cortical. No caso de o local recetor ser composto maioritariamente por osso cortical, não existem osteoblastos suficientes para garantir a formação de novo osso. Desta forma, deve-se realizar um enxerto de osso esponjoso (rico em osteoblastos). O local recetor deve ser decorticado para permitir que o osso esponjoso forneça o suprimento de osteoblastos. Uma exceção é o seio nasal, onde nenhuma decorticação é realizada, mas as células precursoras dos osteoblastos são encontradas no sangue circulante (Smiler & Soltan, 2006).

Frequentemente, nos locais a regenerar verifica-se a presença de osso cortico-esponjoso, assim, deve ser avaliado de forma a perceber qual o que se encontra em vantagem, se o cortical ou o esponjoso. Caso o osso cortical seja o mais predominante, o osso autógeno otimizará o sucesso do enxerto ósseo. Se o osso é principalmente esponjoso, uma combinação de materiais de enxerto (por exemplo, xenoenxerto, aloenxerto e aloplástico) ou osso autógeno pode ser eficaz. Sendo que em qualquer um dos casos se deve dar preferência aos materiais reabsorvíveis e naturais (Smiler & Soltan, 2006).

O aporte sanguíneo apresenta uma característica essencial para o sucesso do enxerto, importante mesmo ao realizar um pequeno enxerto, como um enxerto de preservação de alvéolo após uma extração. Se um material de enxerto for colocado dentro do alvéolo, o cirurgião pode descobrir após 3 a 5 meses que o osso não se regenerou. Essas falhas muitas vezes podem ser explicadas pelo cirurgião não considerar que o fluxo sanguíneo é necessário para nutrir o enxerto e povoá-lo com células formadoras de osso. Mesmo ao realizar uma técnica simples de preservação do alvéolo após a remoção do dente, o cirurgião deve remover a lâmina dentária fina que reveste o alvéolo para contactar no

osso esponjoso. Da mesma forma, o material do enxerto deve ser compactado frouxamente no local para permitir o espaçamento entre as partículas para angiogénese e revascularização dentro do enxerto (Smiler & Soltan, 2006). A figura apresentada nos anexos (figura 3) representa uma árvore de decisão terapêutica consoante a qualidade óssea existente no local recetor do material de regeneração.

#### **II.7.4      Quantidade óssea**

Uma vez que a melhor opção de material de enxerto para um determinado local foi identificada, o clínico pode seguir para a que considere melhor opção entre várias técnicas cirúrgicas (Smiler & Soltan, 2006).

A quantidade de osso no local recetor determina qual a técnica cirúrgica a ser considerada. Todas as técnicas cirúrgicas para enxerto ósseo enquadram-se em duas categorias principais: enxertos onlay e enxertos interposicionais.

Os enxertos onlay envolvem a colocação de material de enxerto no topo do osso cortical. O material do enxerto constitui a camada superior do local e é coberto pelo periósteo. Podem ser usados enxertos onlay em bloco ou em partículas. Os enxertos em bloco podem ser compostos de osso autógeno cortical, cortico-esponjoso, ou de um material xenógeno ou alogénico comprimido. Os enxertos onlay particulados podem consistir em osso autógeno esponjoso ou cortico-esponjoso, materiais alógenos, xenógenos ou aloplásticos, ou alguma combinação dos mesmos.

Os enxertos interposicionais envolvem a colocação de material de enxerto dentro de um compartimento esponjoso de 3, 4 ou 5 paredes. Esses enxertos incluem técnicas como o enxerto de elevação do seio, em que o enxerto é colocado dentro de um defeito delimitado pela parede medial do seio, o alvéolo e a região posterior e anterior do seio. Assim, o local recetor contém e estabiliza o material de enxerto, e o fluxo sanguíneo circulante fornece células, reguladores solúveis e nutrientes. Outro enxerto interposicional é o enxerto cortical dividido para a maxila, no qual os cortes são separados verticalmente, expondo o compartimento esponjoso. O material de enxerto ósseo é então colocado dentro da fissura. Uma técnica semelhante é o enxerto sanduíche, utilizado na mandíbula. Nessa abordagem, uma seção do osso cortical é removida, o material de enxerto é colocado dentro do compartimento esponjoso e, em seguida, o tampão de osso cortical é reposicionado no topo do material de enxerto e estabilizado com parafusos ósseos (Smiler & Soltan, 2006). Outro exemplo de técnica interposicional é o enxerto de alvéolo.

A figura apresentada nos anexos (figura 4) retrata uma árvore de decisão terapêutica do tipo de enxerto a usar consoante a quantidade óssea existente na zona recetora do material de regeneração.

### **II.7.5 Estabilização do Enxerto**

Uma vez que a técnica cirúrgica e material de enxerto tenha sido escolhida, o cirurgião deve considerar a questão de como o enxerto será estabilizado.

Não importa qual técnica cirúrgica e material de enxerto usados, se o enxerto não está estabilizado, uma forma inferior de reparação (envés de regeneração óssea) é provável que aconteça. As opções básicas para a estabilização do enxerto são: uma membrana, uma membrana reforçada com titânio, malha de titânio, parafusos ósseos ou tachas ósseas. Em defeitos menores, uma membrana pode ser usada para estabilizar o material de enxerto. Conforme o local a ser enxertado aumenta de tamanho, uma membrana pode não ser suficiente para proteger o enxerto do micromovimento que desestabilizaria a matriz e perturbaria o coágulo sanguíneo. Nesta situação, um material de estabilização mais firme será necessário, como uma combinação de malha de titânio e uma membrana. Isto é especialmente importante quando o material de enxerto é de uma composição particulada. Se o osso dador for cortical ou tipo cortico-esponjoso, parafusos de osteossíntese podem ser usados para estabilizar, o osso antes de ser coberto com o perióstio e o mucoperióstio é suturado. Seja particulado ou cortico-esponjoso, se o enxerto não estiver estabilizado, a capacidade de cura será inferior, e o enxerto ósseo pode não ser bem sucedido (Smiler & Soltan, 2006).

### **II.7.6 Situações clínicas**

Como já referido anteriormente, são inúmeras as situações clínicas que beneficiam do uso de biomateriais para favorecer a regeneração óssea. Desta forma apresento nos anexos (figura 6) uma árvore de decisão terapêutica sugerindo quais os biomateriais a usar nos diferentes contextos da prática clínica em Medicina Dentária.

### III. Conclusão

As técnicas regenerativas resultantes da engenharia tecidual têm-se tornado cada vez mais necessária a nível clínico com o intuito de estimular o organismo a regenerar-se e não apenas substituir tecidos perdidos ou danificados.

Nos últimos anos tem sido perceptível a grande evolução dos biomateriais de regeneração óssea, tanto a nível do desenvolvimento de novos materiais como o desenvolvimento das suas características, o que tem favorecido bastante no prognóstico, tratamento e qualidade de vida dos pacientes.

O enxerto autógeno é considerado o *Gold standard*, com melhor prognóstico e melhor aceitação por parte do organismo, desta forma é considerado o enxerto ideal para regeneração do tecido ósseo. Os enxertos alógenos e os xenoenxertos são uma alternativa aos primeiros, e apresentam resultados clínicos bastante satisfatórios sendo de fácil aplicação e manuseio. Por esta razão, muitos clínicos optam pelo uso destes enxertos em deterioramento do enxerto autólogo.

O clínico deve ponderar bastante e refletir sobre todos os fatores que podem influenciar a decisão da escolha de um biomaterial. Dependendo da situação clínica, pode ser necessário o uso de diferentes tipos de materiais ou combinações dos mesmos. Deste modo cabe ao clínico fazer uma avaliação cuidada do paciente, do seu estado de saúde oral e sistémico, dimensão e morfologia e características do local a regenerar bem como características, vantagens e desvantagens de cada biomaterial, com o intuito de obter sucesso no processo de regeneração, que as árvores de decisão pretendem facilitar.

De forma a facilitar a escolha do biomaterial ideal para cada situação clínica sugere-se o desenvolvimento de estudos comparativos que englobem todos os biomateriais de regeneração existentes.



## IV. Bibliografia

- Afonso, A. (1998). *Interacção entre biomateriais e tecido ósseo*. Universidade do Porto.
- Aiken, A. (2011). In search of the “optimal” material for dental bone grafting. *EDI Journal*, 7.
- Amini, A., Laurencin, C., & Nukavarapu, S. (2012). *Bone Tissue Engineering: Recent Advances and Challenges*. 40(5), 363–408.
- Ansari, M. (2019). Bone tissue regeneration: biology, strategies and interface studies. *Progress in Biomaterials*, 8(4), 223–237. <https://doi.org/10.1007/s40204-019-00125-z>
- Ansuja, M., Robin, A., Nandakumar, K., & Sabu, T. (2016). *Tissue Engineering: Principles, Recent Trends And The Future* (Issue March). <https://doi.org/10.1201/b19867-3>
- Armiento, A. R., Hatt, L. P., Sanchez Rosenberg, G., Thompson, K., & Stoddart, M. J. (2020). Functional Biomaterials for Bone Regeneration: A Lesson in Complex Biology. *Advanced Functional Materials*, 1909874, 1–41. <https://doi.org/10.1002/adfm.201909874>
- Batista, P. (2013). *Nova abordagem terapêutica para a regeneração do Osso*. Universidade da Beira Interior.
- Bottino, M. C. (2015). *Membranes for Periodontal Regeneration – A Materials Perspective*. 17, 90–100. <https://doi.org/10.1159/000381699>
- Brown, J., & Laurencin, C. (2019). Bone Tissue Engineering. In *Biomaterials Science: An Introduction to Materials in Medicine* (Fourth Edi). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816137-1.00085-4>
- Bucchi, C., Fabbro, M. Del, Arias, A., Fuentes, R., Mendes, J. M., Ordonneau, M., Orti, V., & Manzanares-Céspedes, M. C. (2019). Multicenter study of patients’ preferences and concerns regarding the origin of bone grafts utilized in dentistry. *Patient Preference and Adherence*, 13, 179–185. <https://doi.org/10.2147/PPA.S186846>
- Calcei, J., & Rodeo, S. (2019). Orthobiologics for Bone Healing. *Clinics in Sports Medicine*, 38(1), 79–95. <https://doi.org/10.1016/j.csm.2018.08.005>
- Carvalho, S. (2015). *O Papel das BMPs na Regeneração Óssea*. Universidade Fernando Pessoa.
- Ceccarelli, G., Presta, R., Benedetti, L., Angelis, M., Lupi, S., & Rodriguez, R. (2017).

- Emerging Perspectives in Scaffold for Tissue Engineering in Oral Surgery. *Stem Cells International*, 2017(1). <https://doi.org/10.1155/2017/4585401>
- Chiapasco, M., & Casentini, P. (2018). Horizontal bone-augmentation procedures in implant dentistry: prosthetically guided regeneration. *Periodontology 2000*, 77(1), 213–240. <https://doi.org/10.1111/prd.12219>
- Compston, J. E., McClung, M. R., & Leslie, W. D. (2019). Osteoporosis. *The Lancet*, 393(10169), 364–376. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32112-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32112-3)
- Dias, M., Romito, G., Villar, C., Sapata, V. M., Teixeira, M. L., Aloise, A. C., Mannina, C., Macedo, L., Moy, P., & Pelegri, A. (2020). Prevalence of horizontal alveolar changes in edentulous patients: A retrospective tomographic study. *Brazilian Oral Research Implantodontology*, 34, 1–7. <https://doi.org/10.1590/1807-3107BOR-2020.VOL34.0016>
- Dimitriou, R., Jones, E., McGonagle, D., & Giannoudis, P. V. (2011). *Bone regeneration : current concepts and future directions*.
- Dorozhkin, S. V. (2013). Calcium Orthophosphate-Based Bioceramics. *Materials Journal*, 6, 3840–3942. <https://doi.org/10.3390/ma6093840>
- Ehrenfest, D., Pinto, N., Pereda, A., Jiménez, P., Corso, M., Kang, B., Nally, M., Lanata, N., Wang, H., & Quirynen, M. (2018). The impact of the centrifuge characteristics and centrifugation protocols on the cells , growth factors , and fibrin architecture of a leukocyte- and platelet-rich fibrin ( L-PRF ) clot and membrane The impact of the centrifuge characteristics and centrif. *Platelets*, 29(2), 171–184. <https://doi.org/10.1080/09537104.2017.1293812>
- Elgali, I., Omar, O., Dahlin, C., & Thomsen, P. (2017). Guided bone regeneration: materials and biological mechanisms revisited. *European Journal of Oral Sciences*, 125(5), 315–337. <https://doi.org/10.1111/eos.12364>
- Esteves, T. (2014). *Características dos Materiais de Regeneração Óssea existentes em Portugal*. Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz.
- Gasser, J. A., & Kneissel, M. (2017). Bone Toxicology. In *Bone Physiology and Biology*. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-56192-9>
- Ghapanchi, J., Zahed, M., Haghnegahdar, A., Niakan, N., & Sadeghzadeh, A. (2018). Osteoporosis and Jaw Abnormalities in Panoramic Radiography of Chronic Liver Failure Patients. *BioMed Research International*, 2018.
- Grassia, V., & Nucci, L. (2020). New materials in oral surgery. *Materials Journal*, 13(5), 11–13. <https://doi.org/10.3390/ma13051034>



- Groot, R., Oomens, M., Forouzanfar, T., & Schulten, E. (2016). Comparison between different D-Dimer cutoff values to assess the individual risk of recurrent venous thromboembolism: Analysis of results obtained in the DULCIS study. *International Journal of Laboratory Hematology*, 38(1), 42–49. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12426>
- Gual-Vaqués, P., Polis-Yanes, C., Estrugo-Devesa, A., Ayuso-Montero, R., Marí-Roig, A., & López-López, J. (2018). Autogenous teeth used for bone grafting: A systematic review. *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*, 23(1), 112–119. <https://doi.org/10.4317/medoral.22197>
- Hannink, G., & Arts, J. J. C. (2011). Bioresorbability , porosity and mechanical strength of bone substitutes : What is optimal for bone regeneration ? *Injury International Journal*, 42, S22–S25. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2011.06.008>
- Hansson, S., & Halldin, A. (2012). *Alveolar ridge resorption after tooth extraction : A consequence of a fundamental principle of bone physiology*. <https://doi.org/10.1177/1758736012456543>
- Haugen, H. J., Lyngstadaas, S. P., Rossi, F., & Perale, G. (2019). Bone grafts: which is the ideal biomaterial? *Journal of Clinical Periodontology*, 46(S21), 92–102. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13058>
- Herford, A., Miller, M., & Signorino, F. (2017). Maxillofacial Defects and the Use of Growth Factors Maxillofacial defects Regenerative medicine Grafts Growth factors BMP. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of NA*, 29(1), 75–88. <https://doi.org/10.1016/j.coms.2016.08.006>
- Hernandez-Gil, I., Gracia, M., Pingarrón, M., & Jerez, L. (2006). Physiological bases of bone regeneration I. Histology and physiology of bone tissue. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 11(1), 32–36.
- Iaquinta, M. R., Mazzoni, E., Manfrini, M., D’Agostino, A., Trevisiol, L., Nocini, R., Trombelli, L., Barbanti-Brodano, G., Martini, F., & Tognon, M. (2019). Innovative biomaterials for bone regrowth. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(3), 1–17. <https://doi.org/10.3390/ijms20030618>
- Ikada, Y. (2006). Challenges in tissue engineering. *Journal of The Royal Society Interface*, 3, 589–601. <https://doi.org/10.1098/rsif.2006.0124>
- Iviglia, G., Kargozar, S., & Baino, F. (2019). Biomaterials, current strategies, and novel nano-technological approaches for periodontal regeneration. In *Journal of Functional Biomaterials* (Vol. 10, Issue 1). <https://doi.org/10.3390/jfb10010003>
- Jammalamadaka, U., & Tappa, K. (2018). Recent advances in biomaterials for 3D

- printing and tissue engineering. *Journal of Functional Biomaterials*, 9(1).  
<https://doi.org/10.3390/jfb9010022>
- Junqueira, L., & Carneiro, J. (1999). *Histologia Básica* (9ª Edição). Guanabara Koogan.
- Kačarević, Ž., Riderka, P., Alkildani, S., Retnasingh, S., Pejakić, M., Schnettler, R., Gosau, M., Smeets, R., Jung, O., & Barbeck, M. (2019). An introduction to bone tissue engineering. *International Journal of Artificial Organs*, 43(2), 1–18.  
<https://doi.org/10.1177/0391398819876286>
- Liu, Yanxin, Ma, Y., Zhang, J., Yuan, Y., & Wang, J. (2019). Exosomes: A Novel Therapeutic Agent for Cartilage and Bone Tissue Regeneration. *Dose-Response*, 17(4), 1–11. <https://doi.org/10.1177/1559325819892702>
- Liu, Yiping, Sun, X., Yu, J., Wang, J., Zhai, P., Chen, S., Liu, M., & Zhou, Y. (2019). Platelet-Rich Fibrin as a Bone Graft Material in Oral and Maxillofacial Bone Regeneration: Classification and Summary for Better Application. *BioMed Research International*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/3295756>
- Machado, M. (2019). *Regeneração Óssea em Medicina Dentária- Estado da Arte*. Instituto Unversitário Egas Moniz.
- Maraqa, F. (2019). *Regeneração Óssea no Desenvolvimento do Local Implantar*. Instituto Unversitário Egas Moniz.
- Matassi, F., Nistri, L., Paez, D. C., & Innocenti, M. (2011). *New biomaterials for bone regeneration*. 8(1), 21–24.
- Milinkovic, I., & Cordaro, L. (2014). Are there specific indications for the different alveolar bone augmentation procedures for implant placement? A systematic review. *International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 43(5), 606–625.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijom.2013.12.004>
- Miloro, M., Ghali, G., Larsen, P., & Waite, P. (2012). *Peterson's Principles of Malillofacial Surgery* (PMPH (ed.); Third Edit). <https://doi.org/9781607951117>
- Miron, R. J., Zucchelli, G., Pikos, M., Salama, M., Lee, S., Guillemette, V., Kobayashi, M., & Bishara, M. (2017). Use of platelet-rich fibrin in regenerative dentistry : a systematic review. *Clinical Oral Investigation*, 21, 1913–1927.  
<https://doi.org/10.1007/s00784-017-2133-z>
- Moreno, M. S. M. da S. (2014). Engenharia de Tecidos na substituição de tecido ósseo. In *Universidade Fernando Pessoa-Faculdade de Ciências da Saúde*.  
<https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Moussa, N. T., & Dym, H. (2020). Maxillofacial Bone Grafting Materials. *Dental Clinics*

- of North America*, 64(2), 473–490. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2019.12.011>
- Musatova, S. (2016). *Estratégias Para Preservação Do Rebordo Alveolar* [Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz].
- Musumeci, G; Castrogiovanni, P; Leonardi, R; Trovato, F; Szychlinska, M; Di Giunta, A; Loreto, C; Castorina, S. (2014). New perspectives for articular cartilage repair treatment through tissue engineering: a contemporary review. *World Journal of Orthopedics*, 5, pp. 80-88.
- Nakamura, H. (2007). Hiroaki Nakamura: Morphology of Bone Cells Morphology, Function, and Differentiation of Bone Cells. *Journal of Hard Tissue Biology*, 16(1), 15–22.
- Nanditha, S., Chandrasekaran, B., Muthusamy, S., & Muthu, K. (2017). Apprising the diverse facets of Platelet rich fibrin in surgery through a systematic review. *International Journal of Surgery*, 46, 186–194. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2017.08.558>
- Oryan, A., Alidadi, S., Moshiri, A., & Maffulli, N. (2014). Bone regenerative medicine: classic options, novel strategies, and future directions. *Journal of orthopaedic surgery and research*. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 9(1), 1–27. <https://josr-online.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1749-799X-9-18>
- Paixão, R. (2019). *Regeneração Óssea em Alvéolos Atróficos para posterior Reabilitação Dentária com Implantes Osteointegrados*. Instituto Universitário Egas Moniz.
- Petrochenko, P., & Narayan, R. (2010). Novel Approaches to Bone Grafting: Porosity, Bone Morphogenetic Proteins, Stem Cells, and the Periosteum. *National Institutes of Health*, 20(4), 303–315.
- Pires, A., Bierhalz, A., & Moraes, Â. (2015). Biomateriais: Tipos, aplicações e mercado. *Química Nova*, 38(7), 957–971. <https://doi.org/10.5935/0100-4042.20150094>
- Post, T. M., Cremers, S. C. L. M., Kerbusch, T., Danhof, M., & Pharmacometrics, P. (2010). *Bone Physiology, Disease and Treatment Towards Disease System Analysis in Osteoporosis*. 49(2), 89–118.
- Prince, G. E., Yang, X., Fu, J., Pan, Z., & Zhuang, C. (2019). Materials Science & Engineering C: Yolk-porous shell biphasic bioceramic granules enhancing bone regeneration and repair beyond homogeneous hybrid. *Materials Science & Engineering C*, 100(March), 433–444. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.03.026>
- Proffit, W. I., Fields, J. H., & Sarver, D. M. (2008). *Ortodoncia Contemporânea* (4ª ed.). Barcelona, España: Elsevier Mosby.

- Qin, Y., Sun, R., Wu, C., Wang, L., & Zhang, C. (2016). Exosome: A novel approach to stimulate bone regeneration through regulation of osteogenesis and angiogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(5). <https://doi.org/10.3390/ijms17050712>
- Qu, H., Fu, H., Han, Z., & Sun, Y. (2019). Biomaterials for bone tissue engineering scaffolds: A review. *RSC Advances*, 9(45), 26252–26262. <https://doi.org/10.1039/c9ra05214c>
- Riben, C., & Thor, A. (2012). The Maxillary Sinus Membrane Elevation Procedure : Augmentation of Bone around Dental Implants without Grafts — A Review of a Surgical Technique. *International Journal of Dentistry*, 2012, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2012/105483>
- Rickert, D., Slater, J., Meijer, H., & Vissink, A. (2012). Maxillary sinus lift with solely autogenous bone compared to a combination of autogenous bone and growth factors or ( solely ) bone substitutes . A systematic review. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 41, 160–167. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2011.10.001>
- Rodella, L. F., Favero, G., & Labanca, M. (2011). Biomaterials in maxillofacial surgery: Membranes and grafts. *International Journal of Biomedical Science*, 7(2), 81–88.
- Roi, A., Ardelean, L. C., Roi, C. I., Boia, E. R., Boia, S., & Rusu, L. C. (2019). Oral bone tissue engineering: Advanced biomaterials for cell adhesion, proliferation and differentiation. *Materials*, 12(14), 1–16. <https://doi.org/10.3390/ma12142296>
- Sá, K. D. de. (2016). *Novas abordagens terapêuticas para regeneração óssea*. 1–96.
- Saghiri, M., Asatourian, A., Godoy, F., & Sheibani, N. (2016). The role of angiogenesis in implant dentistry part II: The effect of bone-grafting and barrier membrane materials on angiogenesis. *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal*, 21(4), 526–537. <https://doi.org/10.4317/medoral.21200>
- Salgado, J., Coutinho, O. P., & Reis, R. L. (2004). *Bone Tissue Engineering : State of the Art and Future Trends*. 743–765. <https://doi.org/10.1002/mabi.200400026>
- Shafiee, A., & Atala, A. (2017). *Tissue Engineering : Toward a New Era of Medicine*. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-102715-092331>
- Silva, R., Rodrigues, G., Sasso-cerri, E., Simões, M. J., & Cerri, P. (2015). Biology of Bone Tissue : Structure , Function , and Factors That Influence Bone Cells. *BioMed Research International*, 2015, 17.
- Smiler, D., & Soltan, M. (2006). The bone-grafting decision tree: A systematic methodology for achieving new bone. *Implant Dentistry*, 15(2), 122–128.

- <https://doi.org/10.1097/01.id.0000217780.69637.cc>
- Soares, L., Oliveira, A. F., Oliveira, S., Paula, A., Machado, L., & Rosa, F. P. (2010). *Biomateriais com aplicação na regeneração óssea – método de análise e perspectivas futuras*. 9, 37–44.
- Sousa, João. (2011). *Efeito das BMPs na regeneração óssea : mecanismo de acção e aplicação em Medicina Dentária*. Universidade do Porto.
- Stefano, D., Greco, G., Cinci, L., & Pieri, L. (2015). Horizontal-guided bone regeneration using a titanium mesh and an equine bone graft. *Journal of Contemporary Dental Practice*, 16(2), 154–162. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10024-1653>.
- Summers R. B. (1994). A new concept in maxillary implant surgery: the osteotome technique. *Compendium (Newtown, Pa.)*, 15(2), 152–162.
- Tanaka, M., Aoki, K., Haniu, H., & Kamanaka, T. (2020). *Applications of Carbon Nanotubes in Bone Regenerative Medicine*.
- Tatullo, M., Codispoti, B., Paduano, F., Nuzzolese, M., & Makeeva, I. (2019). Strategic tools in regenerative and translational dentistry. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(8). <https://doi.org/10.3390/ijms20081879>
- Thrivikraman, G., Athirasala, A., Twohig, C., Boda, S., & Bertassoni, L. (2018). *Biomaterials For Craniofacial Bone Regeneration*. 61(4), 835–856. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2017.06.003>.Biomaterials
- Titsinides, S., Agrogiannis, G., & Karatzas, T. (2019). Bone grafting materials in dentoalveolar reconstruction: A comprehensive review. *Japanese Dental Science Review*, 55(1), 26–32. <https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2018.09.003>
- Tolstunov, L. (2019). Surgical Algorithm for Alveolar Bone Augmentation in Implant Dentistry. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, 31(2), 155–161. <https://doi.org/10.1016/j.coms.2019.01.001>
- Trimeche, M. (2017). *Biomaterials for bone regeneration : an overview*. 1(2), 1–5. <https://doi.org/10.15761/BTT.1000107>
- Troeltzsch, M., Troeltzsch, M., Kauffmann, P., Gruber, R., Brockmeyer, P., Moser, N., Rau, A., & Schliephake, H. (2016). Clinical efficacy of grafting materials in alveolar ridge augmentation: A systematic review. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 44(10), 1618–1629. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2016.07.028>
- Tumedei, M., Savadori, P., & Del Fabbro, M. (2019). Synthetic blocks for bone regeneration: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(17). <https://doi.org/10.3390/ijms20174221>

- Vischer, S., Minnen, B., & Bos, R. (2010). Closure of Oroantral Communications : *International Journal of Oral Maxillofacial Surgery*, 68(6), 1384–1391. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2009.07.044>
- Wang, W., & Yeung, K. W. K. (2017). Bioactive Materials Bone grafts and biomaterials substitutes for bone defect repair : A review. *Bioactive Materials*. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2017.05.007>
- Wu, V., Helder, M. N., Bravenboer, N., Ten Bruggenkate, C. M., Jin, J., Klein-Nulend, J., & Schulten, E. A. J. M. (2019). Bone Tissue Regeneration in the Oral and Maxillofacial Region: A Review on the Application of Stem Cells and New Strategies to Improve Vascularization. *Stem Cells International*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/6279721>
- Yahav, A., Kurtzman, G. M., Katzap, M., Dudek, D., & Baranes, D. (2020). Bone Regeneration: Properties and Clinical Applications of Biphasic Calcium Sulfate. *Dental Clinics of North America*, 64(2), 453–472. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2019.12.006>
- Zagalo, C., dos Santos, J.M., Cavacas, Al., Silva, A.J.D., Evangelista, J.G., Oliveira, P., Tavares, P. (2010). Anatomia da cabeça e do pescoço e anatomia dentária (1ªed.). Egas Moniz Publicações. ISBN:978-972-98495-4-1.
- Zhu, L., Luo, D., & Liu, Y. (2019). Effect of the nano / microscale structure of biomaterial scaffolds on bone regeneration. *International Journal of Oral Science*, December, 1–15. <https://doi.org/10.1038/s41368-020-0073-y>

## V. Anexos

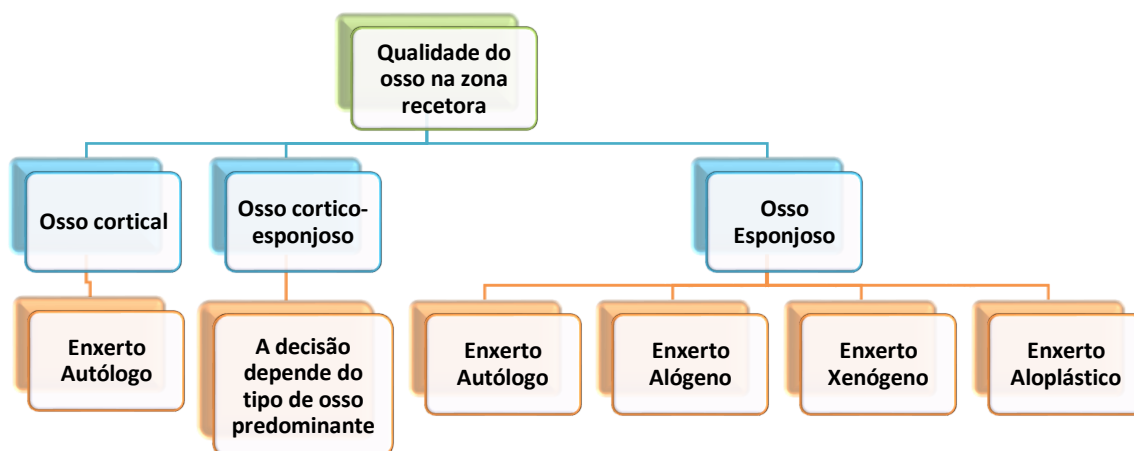


Figura 3: Árvore de decisão terapêutica de acordo com a qualidade óssea do local recetor de material de regeneração (adaptado de (Smiler & Soltan, 2006)).

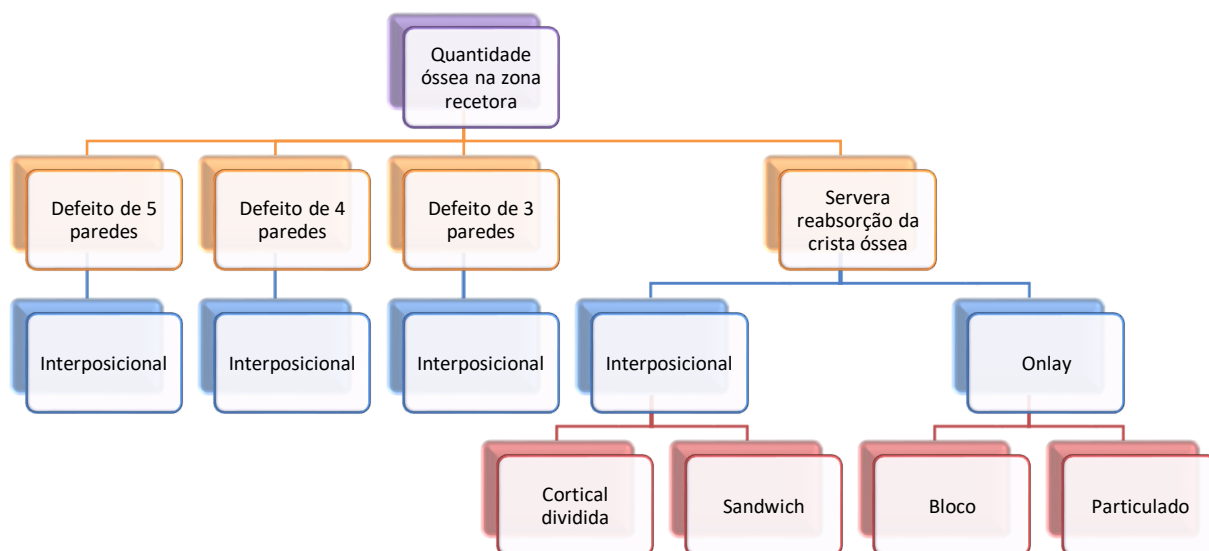


Figura 4: Árvore de decisão terapêutica de acordo com a quantidade óssea disponível no local recetor do material de regeneração óssea (adaptado de (Smiler & Soltan, 2006)).

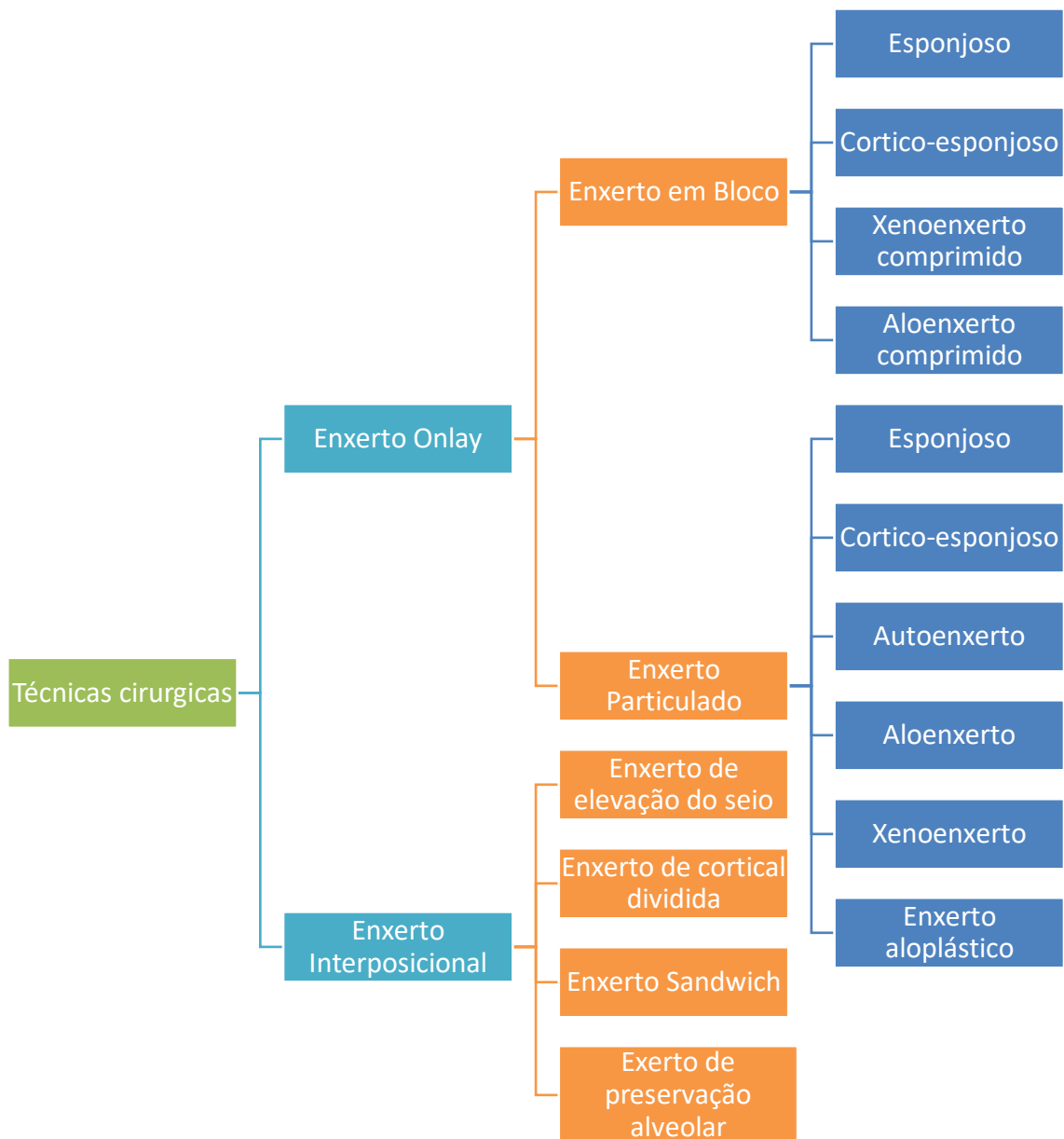


Figura 5: Árvore de decisão terapêutica das técnicas cirúrgicas a usar e quais os biomateriais a recorrer nessas situações (Adaptado de (Smiler & Soltan, 2006)).



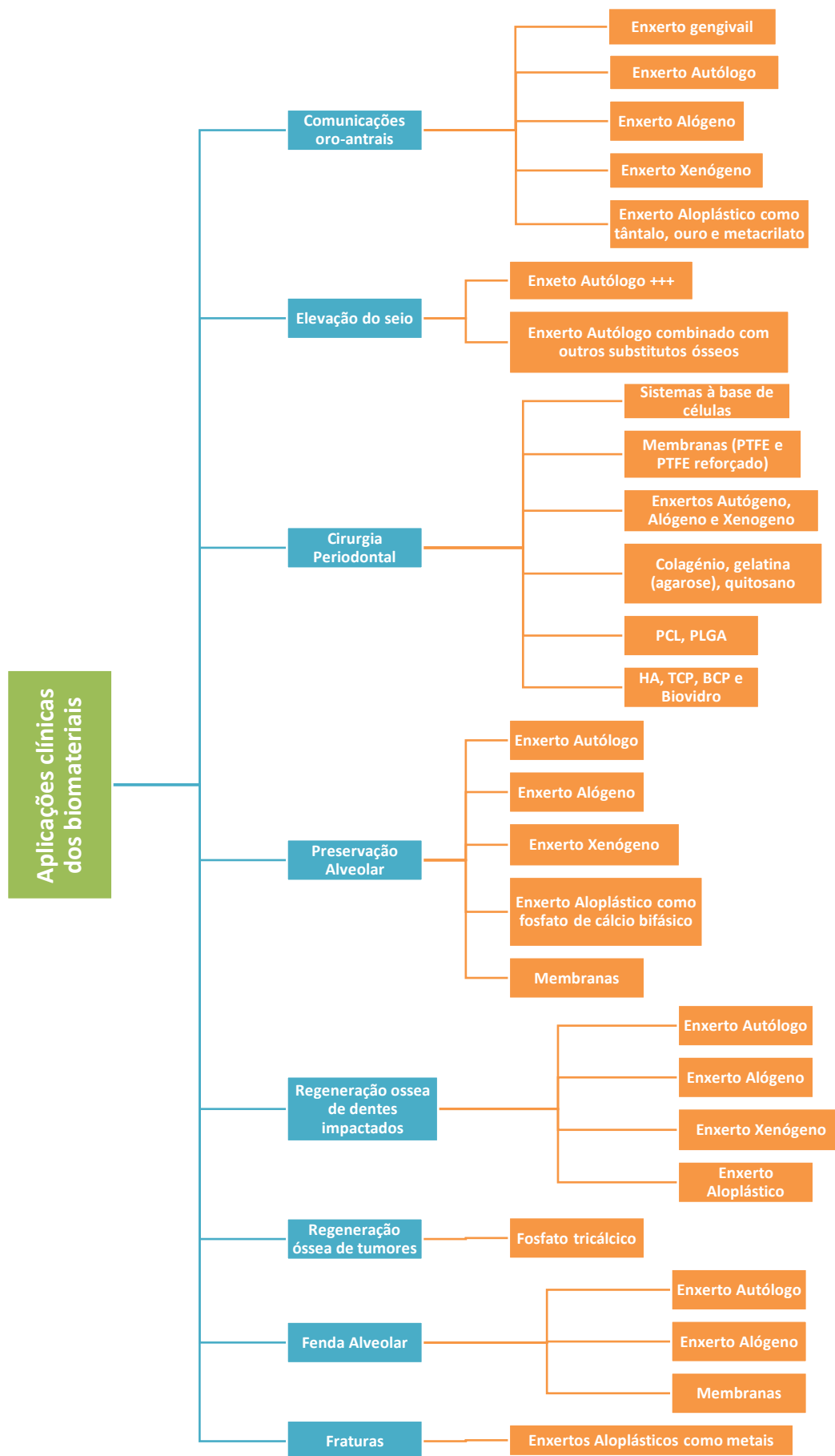


Figura 6: Árvore de Decisão terapêutica de acordo os biomateriais a usar em cada situação clínica.